

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 5 月 16 日 (16.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/38554 A1

(51) 国際特許分類: C07D 277/40, 417/12, 417/14,
A61K 31/426, 31/427, 31/496, 31/4709, 31/4725, 31/428,
31/454, 31/5415, 31/536, 31/433, 31/439, A61P 31/22

本町二丁目3番11号 Tokyo (JP). 株式会社 創薬技術研
究所 (RATIONAL DRUG DESIGN LABORATORIES)
[JP/JP]; 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号
Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/09790

(22) 国際出願日: 2001 年 11 月 8 日 (08.11.2001)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 紺谷 徹 (KON-
TANI, Toru) [JP/JP]. 宮田淳司 (MIYATA, Junji) [JP/JP].
濱口 渉 (HAMAGUCHI, Wataru) [JP/JP]. 宮崎洋二
(MIYAZAKI, Yoji) [JP/JP]. 鈴木 弘 (SUZUKI, Hi-
roshi) [JP/JP]. 中居英一 (NAKAI, Eiichi) [JP/JP]; 〒
305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
式会社内 Ibaraki (JP). 陰山俊治 (KAGEYAMA, Shunji)
[JP/JP]; 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号
山之内製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-344354
2000 年 11 月 10 日 (10.11.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋

(74) 代理人: 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.); 〒174-
8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株
式会社 特許部内 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: AMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: アミド誘導体

(57) Abstract: Novel amide derivatives characterized in that, in N-([4-(substituted thiazol-4-yl)phenyl]carbamoyl)methylamide derivatives, the N atom in the amido group carries an aryl or heteroaryl substituent (i.e., an aromatic ring group) directly attached thereto. Because of having an excellent anti-herpesviral activity, these amide derivatives are useful as drugs and antiviral agents, in particular, preventives or remedies for various diseases caused by the infection with herpesviruses, more specifically, various herpesvirus infections such as pox (blister) caused by the infection with varicella zoster virus, herpes zoster caused by the recurrent infection with latent varicella zoster virus, herpes labialis and herpes encephalitis caused by the infection with HSV-1 and genital herpes caused by the infection with HSV-2.

(57) 要約:

N-([4-(置換チアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチルアミド誘導体において、アミド基のN原子に芳香環基であるアリール又はヘテロアリール基が直接置換している点に特徴を有する、新規なアミド誘導体に関する。当該アミド誘導体は良好な抗ヘルペスウイルス活性を有しており、医薬、抗ウイルス剤、殊にヘルペスウイルス科のウイルス感染に伴う各種疾患、具体的には、水痘帯状疱疹ウイルス感染に伴う水痘(水疱瘡)、潜伏した水痘帯状疱疹ウイルスの回帰感染に伴う帯状疱疹、HSV-1感染に伴う口唇ヘルペスやヘルペス脳炎、HSV-2感染に伴う性器ヘルペス等の、各種ヘルペスウイルス感染症の予防もしくは治療剤として有用である。



WO 02/38554 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

ア ミ ド 誘 導 体

技術分野

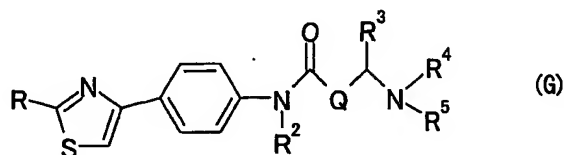
本発明は、医薬、抗ウイルス剤、殊に水痘帯状疱疹ウイルス等のヘルペスウイルスが関与する疾患の予防並びに治療に有用な新規アミド誘導体又はその塩に関する。

背景技術

ヘルペスウイルス科のウイルスはヒト及び動物に対し様々な感染症を引き起こす。例えば、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus ; VZV) は、水痘、帯状疱疹を引き起こし、単純ヘルペスウイルス-1 型及び-2 型 (herpes simplex virus type1 及び-2; HSV-1 及び HSV-2) はそれぞれ口唇ヘルペス、性器ヘルペス等の感染症を引き起こすことが知られている。また近年、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV)、EB ウィルス (Epstein-Barr virus; EBV)、ヒトヘルペスウイルス 6、7、8 (human herpesvirus 6、7、8) などのヘルペスウイルスが原因となる感染症も明らかにされてきている。

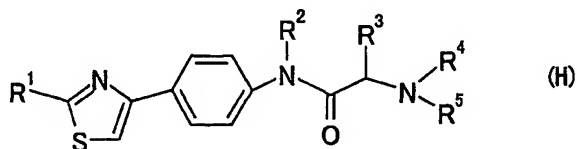
現在、VZV や HSV の抗ヘルペスウイルス薬として、アシクロビル (ACV)、そのプロドラッグであるバラシクロビル (VCV) 及びファンシクロビル (FCV) などの核酸系の薬剤が使用されている。これら核酸系の薬剤は、VZV や HSV がコードするウィルスチミジンキナーゼによりヌクレオシドモノホスフェートにモノリン酸化された後に、細胞の酵素によりトリホスフェート体に変換される。最終的に、トリリン酸化ヌクレオシド類縁体がヘルペスウイルス DNA ポリメラーゼによるウィルスゲノムの複製中に取り込まれ、ウィルス DNA 鎖の伸長反応を抑制する。この様に、既存の抗ヘルペスウイルス剤の作用メカニズムは、デオキシヌクレオシドトリホスフェートに対する“競合的阻害”効果に基づいているため、抗ウイルス効果を発揮させるには高濃度の薬剤が必要になる。実際、これらの核酸系抗ヘルペス剤の臨床投与量は 1 日数百 mg から数 g もの高用量が投与されているのが現状である。さらに核酸系の薬剤は宿主の DNA ポリメラーゼにより、宿主のゲノム DNA に取り込まれ得るため、その変異原性が懸念される。

一方、最近になって、非核酸系の薬剤で抗ヘルペスウイルス活性を示す薬剤がいくつか報告されてきた。例えば、WO97/24343 号公報には、HSV ヘリカーゼプライマーゼ酵素複合体を抑制することにより抗 HSV-1 活性及び抗 CMV 活性を有する、下式(G)で示されるN原子がチアゾリルフェニルカルバモイルメチル基等で置換されたアミド若しくはスルホンアミド誘導体が開示されている。しかしながら、これらの化合物の抗 VZV 活性については具体的に開示がない。



(式中、R は水素、低級アルキル、アミノ、低級アルキルアミノ等、R² は水素又は低級アルキル、Q は不在又はメチレン、R³ は水素、低級アルキル等、R⁴ は未置換若しくは置換フェニル(低級)アルキル、1-インダニル、2-インダニル、(低級シクロアルキル)-(低級アルキル)、(Het)-(低級アルキル)等、R⁵ は、フェニルスルホニル、1-又は 2-ナフチルスルホニル、(Het)-スルホニル、(未置換若しくは置換フェニル)-Y-(CH₂)_nC(O)、(Het)-(CH₂)_nC(O)等、Y は O 又は S、n は 0,1,2。詳細は当該公報参照。)

WO00/29399 号公報にも抗 HSV-1 活性及び抗 CMV 活性を有する下式(H)で示される N原子がチアゾリルフェニルカルバモイルメチル基で置換されたアミド若しくはスルホンアミド誘導体が開示されているが、これらの化合物の抗 VZV 活性については具体的に開示が無い。



(式中、R¹ は NH₂、R² は H、R³ は H、R⁴ は CH₂Ph、CH₂-(4-ピリジル)、CH₂-シクロヘキシル等、R⁵ は、CO-(置換フェニル)、CO-(未置換若しくは置換ヘテロ環) 等。詳細は当該公報参照。)

また最近、各種のヘルペスウイルスプロテアーゼの阻害剤(Waxman Lloyd et al, 2000, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 11, 1-22) や、HSV のプライマーゼ阻害剤であ

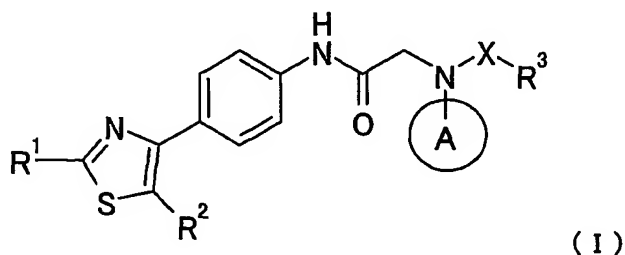
る N-(カルボニルフェニル)ペンズアミド誘導体 (WO00/58270 号公報) の報告がある。しかしながら、これらの文献及び特許公報にも良好な抗 VZV 活性を有する化合物の開示は無い。

十分な抗 VZV 活性を有し、かつ安全性の高い、非核酸系の抗ヘルペスウイルス剤の創製が切望されている。

発明の開示

本発明者等は、抗水痘帯状疱疹ウイルス (抗 VZV) 作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記一般式 (I) に示すように、N 原子がチアゾリルフェニルカルバモイルメチル基で置換されたアミド基に、基 A として芳香環基であるアリール又はヘテロアリール基がアルキレン鎖を介さずに直接置換している点に特徴を有する、新規なアミド誘導体 (スルホンアミド誘導体を含む) が良好な抗 VZV 活性を有することを見出し本発明を完成したものである。

即ち、本発明は、下記一般式 (I) で示される新規なアミド誘導体又はその塩に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

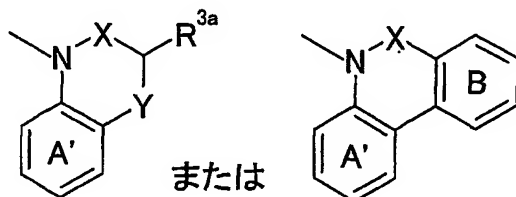
R^1 、 R^2 : 同一又は異なって、 $-H$ 、 $-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルケニル、 $-$ 低級アルキニル、 $-$ シクロアルキル、 $-$ シクロアルケニル、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_c-NR_aR_b$ 、 $-NR_c-$ (低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環)、 $-NR_c-C(=NH)-NR_aR_b$ 、 $-$ (低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環)、 $-$ 低級アルキレン $-NR_aR_b$ 、 $-$ 低級アルキレン $-$ (低級ア

ルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環)、 $-NR_aCOR_b$ 、 $-NR_aCO-OR_b$ 、 $-NR_aCO-NR_bR_c$ 、 $-NR_aCO-$ 低級アルキレン $-NR_bR_c$ 、 $-NR_aCO-$ 低級アルキレン $-$ (低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環)、 $-NR_aSO_2R_b$ 、 $-NR_aSO_2-NR_bR_c$ 、 $-NR_aSO_2-$ 低級アルキレン $-NR_bR_c$ 、 $-NR_aSO_2-$ 低級アルキレン $-$ (低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環)、 $-CONR_aR_b$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-COOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-CONR_a-OR_b$ 、 $-OCOR_a$ 、 $-OR_a$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-COR_a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 又は $-ハロゲン$ 低級アルキル、 R_a 、 R_b 及び R_c ：同一又は異なって、 $-H$ 、 $-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルケニル、 $-$ 低級アルキニル、 $-$ シクロアルキル、 $-$ シクロアルケニル、 $-$ アリール、 $-$ 5乃至6員単環ヘテロアリール、又は $-$ 低級アルキレン $-$ アリール、

A ：一置換基を有していてもよいアリール、一置換基を有していてもよいヘテロアリール、一置換基を有していてもよい飽和炭素環縮合アリール、又は一置換基を有していてもよい飽和複素環縮合アリール、但し、飽和炭素環縮合アリール及び飽和複素環縮合アリールは、芳香環のC原子を介して隣接するN原子に結合する、

X ： CO 又は SO_2 、

R^{3a} ：一置換基を有していてもよいアルキル、一置換基を有していてもよいアルケニル、一置換基を有していてもよいアルキニル、一置換基を有していてもよいシクロアルキル、一置換基を有していてもよいシクロアルケニル、一置換基を有していてもよいアリール、一置換基を有していてもよいヘテロ環、 $-NR_aR_b$ 、又は、隣接する基 $-N(A)-X-$ と一体となって下式で示される基を形成してもよい、



Y ： O 、 S 、結合又は CH_2 、

R^{3a} ： $-H$ 、一置換基を有していてもよいシクロアルキル、一置換基を有していても

よいシクロアルケニル、一置換基を有していてもよいアリール又は一置換基を有していてもよいヘテロ環、及び

A'、B：同一又は異なって、置換基を有していてもよいベンゼン環。以下同様。）

更に、本発明は、上記一般式（I）で示されるアミド誘導体又はその塩と製薬学上許容される担体を含む医薬組成物及び抗ヘルペスウイルス剤、殊に抗VZV剤に関する。

一般式（I）の化合物をさらに説明する。

本明細書中、「低級」なる語は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」としては、好ましくは炭素数1乃至4個のアルキル基であり、特に好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル基及びtert-ブチル基である。「低級アルケニル」としては、好ましくは炭素数2乃至5個のアルケニル基であり、特に好ましくはビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル及び3-ブテニル基である。「低級アルキニル」としては、好ましくは炭素数2乃至5個のアルキニル基であり、特に好ましくは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル及び1-メチル-2-プロピニル基である。また、「低級アルキレン」としては、好ましくは炭素数1乃至3個のアルキレン基であり、特に好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン及びジメチルメチレン基である。

「アルキル」としては、好ましくは炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基であり、更に好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、1,1-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、2,2-ジエチルプロピル、n-オクチル及びn-デシル基が挙げられる。「アルケニル」及び「アルキニル」としては、好ましくは炭素数2～10個の直鎖状又は分枝状の基である。

「アリール」としては、芳香族炭化水素環基を意味し、炭素数6乃至14個のアリール基が好ましく、好ましくはフェニル及びナフチル基である。「シクロアルキル」としては、架橋を有していてもよい炭素数3～10個のシクロアルキル基であり、好ましくは

シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びアダマンチル基である。「シクロアルケニル」としては、好ましくは炭素数3～10個のシクロアルケニル基であり、特に好ましくはシクロペンテニル及びシクロヘキセニル基である。「飽和炭素環縮合アリール」としては、ベンゼン環又はナフタレン環とC₆。飽和炭素環が縮合した縮合環基であり、好ましくはインダニル、テトラヒドロナフチルである。

「ヘテロ環」としては、N, S, Oから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する飽和若しくは不飽和の単環若しくは2乃至3環式5乃至8員ヘテロ環である。好ましくは、後記の「ヘテロアリール」、「5乃至8員飽和複素環」及び「飽和複素環縮合アリール」である。

「5乃至6員単環ヘテロアリール」としては、N, S, Oから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至6員単環ヘテロアリールであり、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル及びトリアジニルが好ましい。「ヘテロアリール」としては、前記5乃至6員単環ヘテロアリール、並びにベンゼン環と若しくはヘテロアリール環同士が縮合した2乃至3環式ヘテロアリールである。ここに、単環ヘテロアリールとしては、前記のものが好ましく、2乃至3環式ヘテロアリールとしては、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキサソリル、イミダゾピリジル、インドリジニル、カルバゾリル、ジベンゾフラニル及びジベンゾチエニル基が好ましい。

「5乃至8員単環飽和複素環」は、N, S, Oから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有し、架橋を有していてもよい5乃至8員単環飽和複素環であり、好ましくは、テトラヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、チエパニル、チオカニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジア

ゼパニル、ピペリジニル及びモルホリニル基である。更に好ましくは5乃至7員環の基である。また、「含窒素飽和複素環」は、前記「5乃至8員単環飽和複素環」のうち、少なくとも1つの環窒素原子を有する基であり、好ましくは、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び1-ピロリジニルが挙げられる。

「飽和複素環縮合アリール」としては、ベンゼン環又はナフタレン環が縮合した前記5乃至8員単環飽和複素環であり、好ましくは、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、クロマニル、イソクロマニル、3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラニル、3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル、インドリニル、イソインドリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル及び1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル基である。

A環が「飽和炭素環縮合アリール」又は「飽和複素環縮合アリール」のとき、A環は芳香環のC原子を介して隣接するアミド基のN原子に結合する。一方、R³が「飽和炭素環縮合アリール」又は「飽和複素環縮合アリール」のとき、R³は芳香環のC原子又は飽和環のC原子若しくはN原子を介して隣接する基Xに結合する。

「ハロゲン」としては、F、Cl、Br及びI原子が挙げられる。「ハロゲノ低級アルキル」としては、前記ハロゲンが1以上置換した前記低級アルキルであり、好ましくは-CF₃である。

置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル及び置換基を有していてもよいアルキニルにおける置換基としては、好ましくは下記C群から選択される1~4個の置換基である。

C群：-シクロアルキル、-シクロアルケニル、-アリール、-NR^aR^b、-NR^c-NR^aR^b、-（-低級アルキル、-低級アルキレン-COOR^a及び-NR^aR^bから選択される置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環）、-NR^c-（-低級アルキル、-低級アルキレン-COOR^a及び-NR^aR^bから選択される置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環）、-O-低級アルキレン-NR^aR^b、-O-低級アルキレン-（-低級アルキル、-低級アルキレン-COOR^a及び-NR^aR^bから

選択される置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環)、 $-O-$ 低級アルキレン $-O$ R_a 、 $-O-$ 低級アルキル $-COOR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-COR_a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR_a$ 、 $-O-$ (ハロゲン低級アルキル)、 $-SR_a$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2R_a$ 、 $-CO-NR_aR_b$ 、 $-CO-$ (低級アルキル、低級アルキレン $-COOR_a$ 及び $-NR_aR_b$ から選択される置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環)、 $-NR_a-COR_b$ 、 $-SO_2NR_aR_b$ 及び $=O$ (オキソ) (式中、 R_a 、 R_b 、 R_c は前記の通り)。

置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい飽和炭素環縮合アリール、置換基を有していてもよい飽和複素環縮合アリール、置換基を有していてもよいヘテロ環5乃至8員及び置換基を有していてもよいベンゼン環における置換基としては、好ましくは下記D群から選択される1~5個の置換基である。

D群： $-(-OR_a$ 、 $-SR_a$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_a$ 、 $-CONR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 及び $-(-低級アルキル$ 、低級アルキレン $-COOR_a$ 及び $-NR_aR_b$ から選択される置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環) から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル)、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-ハロゲン低級アルキル$ 、5乃至6員単環ヘテロアリール及び前記C群に記載の置換基。

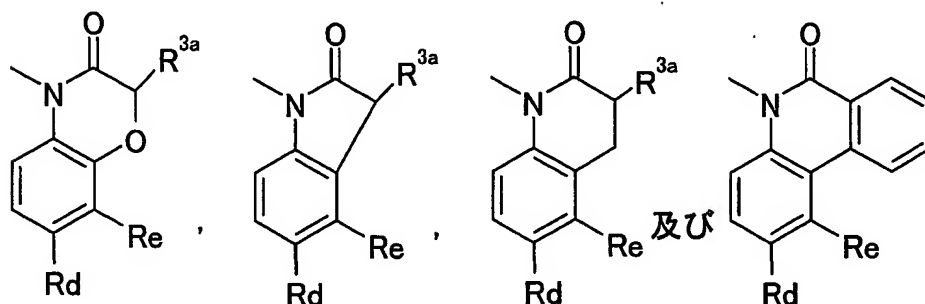
更に好ましくは、下記D1群から選択される1~4個の基である。

D1群： $-低級アルキル$ 、 $-フェニル$ 、 $-ハロゲン低級アルキル$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-$ 低級アルキル、 $-ハロゲン$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ ハロゲン低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキレン $-COOH$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-COO-$ 低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキレン $-NH_2$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-NH-$ 低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキレン $-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-$ (低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環)、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ 低級アルキル、 $-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-(-低級アルキル$ 及び $-低級アルキレン $-COOR_a$ から選択される置換基を有して$

いてもよい含窒素飽和複素環)、 $-\text{NHCO}-$ 低級アルキル、 $-\text{N}$ (低級アルキル) $\text{CO}-$ 低級アルキル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}-$ 低級アルキル、 $-\text{CON}$ (低級アルキル) $_2$ 、 $=\text{O}$ (オキソ)、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}-$ 低級アルキル、 $-\text{SO}-$ 低級アルキル及び $-\text{SO}_2-$ 低級アルキル基。

S原子を含む飽和複素環を包含する化合物において、当該S原子上に1～2個の $=\text{O}$ (オキソ) が置換し、オキシド (SO) 又はジオキシド (SO_2) 化合物を形成してもよい。

R^3 が隣接する基 $-\text{N}(\text{A})-\text{X}-$ と一体となって形成する基としては、好ましくは、以下の基が挙げられる。



($\text{Y}=\text{O}$) ($\text{Y}=\text{結合}$) ($\text{Y}=\text{CH}_2$) ($\text{B}=\text{未置換ベンゼン環}$)

(式中、 R^{3a} は $-\text{H}$ 、又はD 1群から選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、飽和炭素環縮合アリール、飽和複素環縮合アリール、ヘテロアリール若しくは5乃至8員単環飽和複素環であり、 Rd 及び Re は同一又は異なって、 $-\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{OH}$ 又は $-\text{O}-$ 低級アルキルを示す。)

本発明化合物 (I) 中、好ましい化合物を以下に示す。

1. R^1 、 R^2 が、同一又は異なって、 $-\text{H}$ 、 $-\text{低級アルキル}$ 、 $-\text{低級アルケニル}$ 、 $-\text{低級アルキニル}$ 、 $-\text{NRaRb}$ 、 $-\text{NRc}-\text{NRaRb}$ 、 $-(\text{低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環})$ 、 $-\text{NRc}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NRaRb}$ 、 $-\text{NRaCORb}$ 、 $-\text{NRaCO}-\text{ORb}$ 、 $-\text{NRaCO}-\text{NRbRc}$ 、 $-\text{NRaCO}-$ 低級アルキレン $-\text{NRbRc}$ 又は $-\text{NRaCO}-$ 低級アルキレン $-(\text{低級アルキル})$

ルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環)であり、

Aが、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいアリール、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいヘテロアリール、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい飽和炭素環縮合アリール又はD群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい飽和複素環縮合アリールであり、

R³が、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいシクロアルキル、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいシクロアルケニル、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいアリール、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい飽和炭素環縮合アリール、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい飽和複素環縮合アリール、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいヘテロアリール又はD群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい5乃至8員単環飽和複素環である化合物。

2. Aが、フェニル及びナフチルから選択されるアリール；ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキサソリル、イミダゾピリジル及びインドリジニル基から選択されるヘテロアリール；4-インダニル、5-インダニル、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル及び5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イルから選択される飽和炭素環縮合アリール；又は3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、クロマニル、イソクロマニル、3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラニル、3,4-ジヒドロ-1H-2-ベンゾチオピラニル、インドリニル、イソインドリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル及び1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル基から選択される飽和複素

環縮合アリールであって、前記アリール、ヘテロアリール、飽和炭素環縮合アリール若しくは飽和複素環縮合アリールは、それぞれ D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよく、

R³が、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよいシクロアルキル、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよいシクロアルケニル、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよいアリール、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよい飽和炭素環縮合アリール、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよい飽和複素環縮合アリール、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよいヘテロアリール又は D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよい 5 乃至 8 員単環飽和複素環である化合物。

3. A が、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよいアリール、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよいヘテロアリール又は D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよい飽和複素環縮合フェニルであり、

R³が、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよいシクロアルキル、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよいシクロアルケニル、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよいアリール、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよい飽和複素環縮合フェニル、D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよいヘテロアリール又は D1 群から選択される 1～4 個の置換基を有していてもよい 5 乃至 7 員単環飽和複素環である化合物。

4. X が CO である化合物。
5. R¹ が -NH₂、かつ R² が -H である化合物。
6. A が、一低級アルキル、-CF₃、-ハロゲン、-OH、-SH、-S-低級アルキル及び -O-低級アルキルからなる群から選択される 1 乃至 2 個の置換基を有

していてもよい、フェニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、キノリル及び5-インダニルから選択される基；又は1～2個の=O（オキソ）で置換されていてもよい、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジニル、1,3-ベンゾジオキサリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル及びインドリニル基から選択される基であり、 R^3 が、1～2個のハロゲンで置換されていてもよい、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、キノリル及びテトラヒドロ-2H-ピラニルから選択される基；又は1～2個のオキソ基で置換されていてもよい、テトラヒドロ-2H-チオピラニル及び3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチオピラニルから選択される基である化合物。

7. 以下に列記する化合物又はその塩。

N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フロオロ

N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド、

N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フロオロ

-N-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ベンズアミド、

N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-(2,3-ジヒド

ロ-1,4-ベンゾジソキシニル-6-イル)-4-フロオロベンズアミド、

N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-(1,3-ベンゾ
ジオキサニル-5-イル)-4-フロオロベンズアミド、

N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-ベンゾチア
ゾール-5-イル-4-フロオロベンズアミド、

N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-ベンゾチア
ゾール-6-イル-4-フロオロベンズアミド、

N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フロオロ-N-
インダン-5-イルベンズアミド、

N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フロオロ

-N-(3-ヒドロキシインダン-5-イル)ベンズアミド、
N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-4-フロオロ
-N-(1H-インドール-5-イル)ベンズアミド、
N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-4-フロオロ
-N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル)ベンズアミド、
N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-4-フロオロ
-N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ベンズアミド、
N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-(1,2,3-ベン
ゾチアジアゾール-5-イル)-4-フロオロベンズアミド、
N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-(4-メトキシ
フェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド、
N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-ベンゾチア
ゾール-5-イル-4-フロオロシクロヘキサ-3-エンカルボキサミド、
N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-ベンゾチア
ゾール-5-イル-4,4-ジフロオロシクロヘキサンカルボキサミド、及び
N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-インダン-5-
イルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド。

本発明化合物(1)の塩としては製薬学的に許容される塩である。酸付加塩としては、
具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、
酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、
リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、
グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられる。また、置換基の種類によっては、
塩基との塩を形成する場合もあり、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カ
ルシウム、アルミニウム等の金属を含む無機塩基、あるいはメチルアミン、エチルアミン、
エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げら

れる。

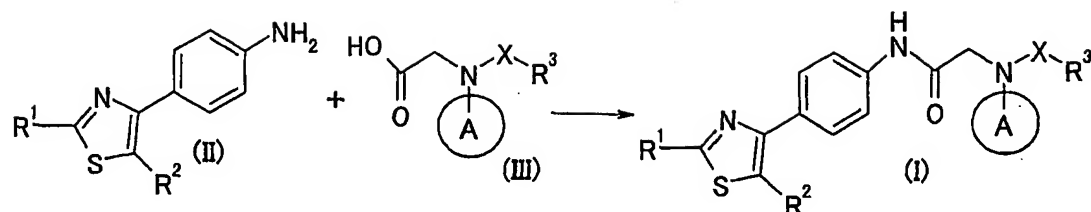
本発明化合物（I）は置換基の種類によっては、例えばシス・トランス等の幾何異性体やケト・エノール等の互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。更に本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があります、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明化合物は、置換基の種類によっては、N-オキシドを形成する場合もあり、これらのN-オキシド体も本発明に包含される。更に本発明は本発明化合物（I）の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。なお、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式（I）を有する化合物またはその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計 163-198に記載されている基が挙げられる。

（製造法）

本発明化合物（I）の代表的な製造方法を以下に説明する。

なお、以下の製造方法において、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えば、Protective Groups in Organic Synthesis 第3版（T. W. GreenおよびP. G. M. Wuts著、JOHN WILLY & SONS, INC.発行）に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。保護基の導入及び脱保護は当該参考書記載の方法を適時適用できる。

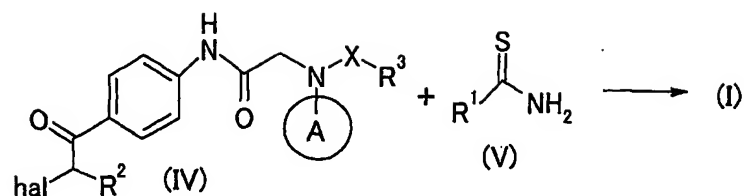
第一製法



本発明化合物（I）はカルボン酸化合物（III）とチアゾリルフェニル誘導体（II）をアミド化反応に付すことによって容易に製造できる。

アミド化反応は常法により行うことができ、例えば、日本化学会編「実験化学講座」第4版(丸善) 22巻p 137~173に記載の方法を適用できる。好ましくは、カルボン酸化合物（III）を反応性誘導体、例えば酸ハロゲン化物（酸クロリド等）又は酸無水物に変換した後、チアゾリルフェニル誘導体（II）に反応させることにより行うことができる。カルボン酸の反応性誘導体を用いる場合、塩基（水酸化ナトリウム等の無機塩基、又は、トリエチルアミン（TEA）、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基）を添加することが好ましい。更に、アミド化はカルボン酸を、縮合剤（1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（WSC）、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール（CDI）等）のカルボン酸活性化剤の存在下に行うこともできる。その際、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）等の添加剤を加えてもよい。反応温度は、原料化合物に応じて適宜選択できる。溶媒は、反応に不活性な溶媒、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、ピリジン等の塩基性溶媒等が挙げられる。溶媒は原料化合物の種類等に従い適宜選択され、単独で、又は2種以上混合して用いられる。

第二製法

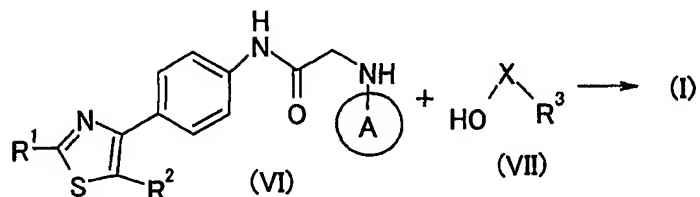


(式中、hal はハロゲンを示す。以下同様。)

本製法は、一般式 (IV) で示される α -ハロゲン化ケトン を化合物 (V) との環化反応に付すことにより本発明化合物(I)を得る方法である。本環化反応は、常法により行うことができ、例えば、Tetrahedron Lett., 9, 24, 1959、及び、The Chemistry of Heterocyclic Compounds "Thiazole and its Derivatives 1, 2" (J.V.Metzger 著 : John Eiley & Sons 社) に記載の方法を適用できる。

好ましくは、原料化合物である α -ハロゲン化ケトン (IV) を溶媒中あるいは溶媒を用いずに化合物 (V) と冷却下乃至加熱下反応させることにより行うことができる。溶媒としては、好ましくはメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のカルボニル系溶媒、前出のエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒及びアミド系溶媒等を用いることができる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。溶媒は原料化合物の種類等に従い適宜選択されるべきである。反応の際、塩基 (炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、TEA 等) を添加することにより反応が円滑に進行することがある。

第三製法



本製法は、一般式 (VI) で示されるアミン化合物とカルボン酸若しくはスルホン酸化合物 (VII) とをアミド化若しくはスルホンアミド化反応に付すことにより本発明化合物(I)を得る方法である。

アミド化は第一製法と同様にして行うことができる。

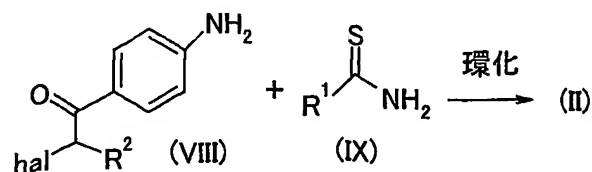
スルホンアミド化反応は常法によりアミン化合物 (VI) に化合物 (VII) のスルホン酸反応性誘導体を作用させることにより行うことができる。スルホン酸の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物 (酸クロリド、酸ブロミド等)、酸無水物 (2分子のスルホン酸より調整されるスルホン酸無水物)、酸アジド等が挙げられる。このようなスルホン酸の反応性誘導体は、通常行われる一般的方法に従って、対応するスルホン酸から容易に得ることができる。反応性誘導体として酸ハロゲン化物を用いる場合には、塩基 (水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、又は、ピリジン、TEA、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基) の存在下行う事が好ましい。酸無水物、酸アジド等の反応性誘導体と反応させる場合には、塩基の非存在下反応を行うことができる。場合によっては、水素化ナトリウム等の無機塩基、又は、TEA、ピリジン、2,6-ルチジン等の有機塩基の存在下反応を行っても良い。反応温度はスルホン酸反応性誘導体の種類等に従い適宜選択される。溶媒は、反応に不活性な溶媒、例えば前記第一製法のアミド化に例示される溶媒を用いることができる。

また、置換基の種類によっては、更に当業者によく知られる置換基修飾反応に付して所望の本発明化合物を製造することができる。例えば、前述のアミド化及びスルホンアミド化や日本化学会編「実験化学講座」(丸善)に記載のN-アルキル化等の公知の反応を適宜適用できる。また、反応順序は、目的化合物、採用する反応の種類に応じて、適宜変更されてもよい。

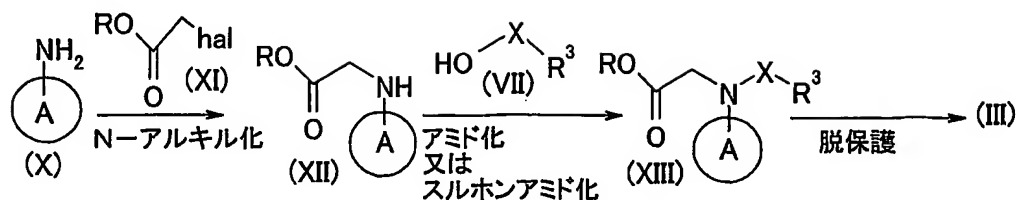
原料化合物の製法

前記の各原料化合物は、公知の反応、例えば日本化学会編「実験化学講座」(丸善)に記載の反応等を用いて、容易に製造することができる。以下にその代表的な製法を示す。

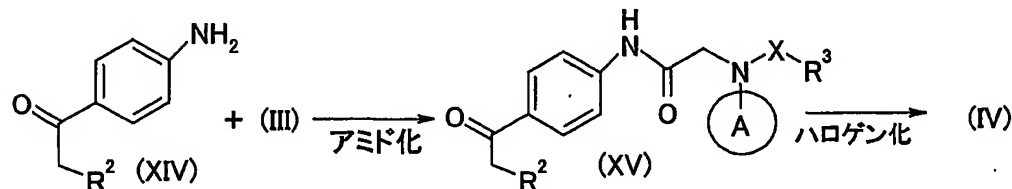
化合物 (II) の製法



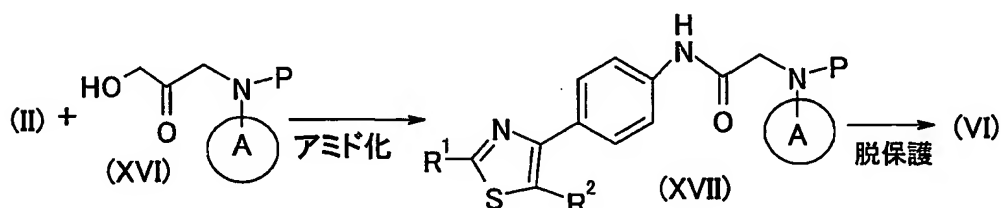
化合物 (III) の製法



化合物 (IV) の製法



化合物 (VI) の製法



(式中、Rは低級アルキル、アラルキル等のエステル残基を形成しうる基を、Pはフルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 等のアミノ基の保護基をそれぞれ意味する。)

上記反応経路図中、アミド化は前記第一製法記載の方法と同様にして、環化は第二製法記載の方法と同様にして、また、スルホンアミド化は第三製法に記載の方法と同様にして行うことができる。

化合物 (X) のN-アルキル化は、ハロゲン化アルキル化合物 (XI) を用いて、常法、例えば、前出の「実験化学講座」第4版(丸善) 20巻p279~318記載の方法により行うことができる。反応温度は冷却下乃至加熱下行うことができ、溶媒は反応に不活性な溶媒、例えば前記第一製法のアミド化に例示される溶媒等が挙げられる。反応は、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下行うことが好ましい。

カルボン酸化合物 (III) を得るための脱保護は、エステルの種類に応じて適宜常法を適用して行うことができる。好ましくは、エチルエステル等のアルキルエステルの場合

は、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基で処理することにより、ベンジルエステル等のアルキルエステルの場合は水素雰囲気下パラジウム-炭素 (Pd-C) で還元することにより行うことができる。反応は、前記 Protective Groups in Organic Synthesis 第3版記載の方法に準じて行うことができる。

α -ハロゲン化ケトン化合物(IV)は、アシル化合物 (XV) を常法によりハロゲン化することにより合成することができる。ハロゲン化試薬としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素、臭化銅(II)、ヨウ素酸カリウム、三臭化ベンジルトリメチルアンモニウム、三臭化フェニルトリメチルアンモニウム、三臭化テトラブチルアンモニウム、塩化スルフリル、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルブロミド、5,5-ジブロモバルビツール酸等を挙げることができ、溶媒としては反応に不活性な溶媒、例えば酢酸、臭化水素酸/酢酸等の酸性溶媒、前出のアルコール系溶媒、エーテル系溶媒を挙げることができる。反応温度は、冷却下乃至加熱下行うことができる。

アミン化合物(VI)を得るための脱保護は、保護基の種類に応じて適宜常法を用いて実施される。例えば、前記 Protective Groups in Organic Synthesis 第3版、503~572頁記載の方法を適用できる。

また、置換基の種類によっては、更に当業者によく知られる置換基修飾反応に付して、所望の原料化合物を製造することができる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適応して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な性質の差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的な光学分割法により [例えば、一般的な光学活性酸 (酒石酸等) とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等] 立体的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明化合物（I）は良好な抗 VZV 作用を有しており、医薬殊に抗ヘルペスウイルス剤等のウイルス剤として、VZV 感染に伴う水痘（水疱瘡）、潜伏した VZV の回帰感染に伴う帯状疱疹の予防若しくは治療に有用である。

また、本発明化合物は、他のヘルペスウイルス（HSV-1、HSV-2 等）の複製抑制活性をも有することから、HSV-1 感染に伴う口唇ヘルペスやヘルペス脳炎、HSV-2 感染に伴う性器ヘルペス等の各種ヘルペスウイルス感染症の予防若しくは治療にも適用でき、汎用性のある抗ヘルペスウイルス剤として有用である。

本発明化合物の薬理作用は以下の薬理試験によって確認された。

試験例 1 VZV 複製抑制試験

実験は、Shigeta S. The Journal of Infectious Diseases, 147, 3, 576-584, (1983)記載の方法に従って実施した。具体的には、10,000 個の HEF 細胞を増殖培地を用いて 96 ウェル・マイクロタイター・プレートに播き、37°C、5%CO₂ 下で 4 日間、monolayer となるまで培養した。細胞を維持培地で洗浄後に、20~30pfu/100 μ L となるように維持培地で希釈した VZV（CaQu 株）を 100 μ L/ウェルずつ接種した。プレートを 2000rpm で 20 分間室温で遠心後、37°C、5%CO₂ 下で 3 時間保温し、VZV を感染させた。維持培地 100 μ L/ウェルで 3 回洗浄後、維持培地で希釈された適当な濃度の試験薬剤 100 μ L を各ウェルに添加した。細胞を 37°C、5%CO₂ 下で 3~4 日間培養した後、10%ホルマリン/PBS を 100 μ L/ウェル加え、2~3 時間細胞を固定した。固定液と培養上清を捨てて、プレートを水洗した後、染色液（0.025% クリスタルバイオレット）を 50 μ L/ウェルずつ添加し、2~3 分間染色後、水洗を行い 37°C でプレートを乾燥させた。VZV の複製に伴い感染した HEF 細胞が細胞死を起こし、monolayer の HEF 細胞中に死細胞よりなるブランクが形成される。顕微鏡でブランク数を計測し、試験薬剤の EC₅₀ 値をこのブランクを 50%抑制する濃度として算出した。

本発明化合物の EC₅₀ 値（ μ M）を下表に示す。本発明化合物はアシクロビルや公知の

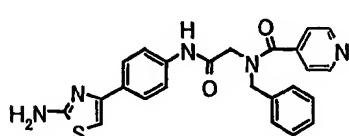
チアゾリルフェニル誘導体（比較化合物 a 及び b）に比して、良好な VZV の複製抑制作用を有していた。

表 1

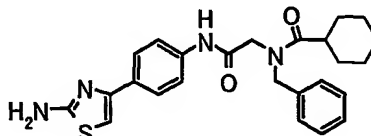
試験化合物	EC ₅₀	試験化合物	EC ₅₀	試験化合物	EC ₅₀
実施例 7	0.046	実施例 21	0.062	実施例 25	0.067
実施例 32	0.094	実施例 39	0.042	実施例 40	0.038
実施例 42	0.087	実施例 43	0.031	実施例 44	0.030
実施例 50	0.059	実施例 52	0.042	実施例 53	0.065
実施例 54	0.034	実施例 55	0.055	実施例 56	0.041
実施例 58	0.049	実施例 60	0.081	実施例 61	0.046
実施例 67	0.081	実施例 76	0.095	実施例 83	0.043
実施例 85	0.090	実施例 103	0.12	実施例 104	0.52
実施例 107	0.025	実施例 109	0.049	実施例 110	0.026
実施例 112	0.040	実施例 113	0.070	実施例 114	0.028
実施例 115	0.033	実施例 116	0.065	実施例 117	0.059
ACV	4.3	比較化合物 a	3.0	比較化合物 b	1.1

ACV : アシクロビル

比較化合物 a 及び b : WO97/24343 号公報表 1 のエントリー No.29 及び 34 の化合物



(比較化合物 a)



(比較化合物 b)

試験例 2 HSV-1 皮膚感染マウスモデル (in vivo 試験)

H.Machida らの方法 (Antiviral Res. 1992 17 133-143) に準じた HSV-1 皮膚感染マウスモデルを用いて本発明化合物の in vivo 作用を試験した。HR-1 無毛マウスの皮膚を注射針で縦横数回擦過した部位に、ウイルス液 (HSV-1 WT-51 株 1.5×10^4 PFU) を滴下し浸透させることにより HSV-1 を感染させた。本願化合物 (実施例 49 の化合物又は実施例 87 の化合物) をメチルセルロース懸濁液として、25mg/kg を 1 日 2 回 5 日間、経口投与した。HSV-1 感染による皮膚病変部の症状を 7 段階にスコア化し 21 日間評価すると共に、マウスの生存日数も検討した。

その結果、プラセボ群では、感染 4 日後から皮膚病変部の症状の悪化によるスコアの

上昇が観察され、7日後には平均病変スコアが6を越え、その生存日数は10日以下であった。一方、本願化合物投与群は病変の出現をほぼ完全に抑え、評価期間中病変スコアは1以下であった。また、生存日数の延長が認められ、評価期間中の死亡例はみられなかった。

以上の様に、本発明化合物は、in vivo において良好な抗ヘルペスウイルス作用を有することが確認された。

一般式(1)で示された化合物の1種又は2種以上を有効成分として含有する本発明の医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水

性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

通常、経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001から50mg/kg、好ましくは0.01～30mg/kgが、静脈投与される場合、1日の投与量は、体重当たり約0.0001から10mg/kgがそれぞれ適当であり、これを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明は下記実施例に記載のものに限定されるものではない。なお、本発明化合物の原料化合物の製造例を参考例に示す。

参考例1： アニリンのDMF溶液に炭酸カリウムとエチルブロモアセテートを加え加熱攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加えた後、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去し粗生成物を得た。これをクロロホルムに溶解し、TEA、4-フルオロベンゾイルクロライド及びジメチルアミノピリジン(DMAP)を加え攪拌した。反応溶液に1M塩酸を加え、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（以下SCGと略記する）にて精製し、エチル[(4-フルオロベンゾイル)フェニルアミノ]アセテート（無色油状物）を得た。

参考例2： エチル（4-アミノフェノキシ）アセテートのDMF溶液に炭酸カリ

ウム、ベンジル ブロモアセテートを加え加熱撹拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加えた後、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物のジクロロメタン溶液に TEA を加え、氷冷下 4-フルオロベンゾイルクロライドを滴下し、反応溶液を撹拌した。反応溶液に 1 M 塩酸を加え、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製し、エチル {4-[ベンジルオキシカルボニルメチルー(4-フルオロベンゾイル) アミノ] フェノキシ} アセテート(無色油状物)を得た。

参考例 3: 6-アミノキノリンとジ-tert-ブチル ジカーボネートと DMAP の混合物を加熱撹拌した。反応混合物に 1, 4-ジオキサンと 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え撹拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製し、6-(tert-ブチルオキシカルボニル) アミノキノリンを得た。これをエタノールに溶解し、20% 水酸化パラジウム炭素を加え水素雰囲気下撹拌した。反応溶液を濾過後、溶媒を減圧留去し、テトラヒドロキノリン化合物を得た。これを 1, 4-ジオキサンの溶液に溶解し、9-H-フルオレニルー 9-イルメチル クロロホーマートと 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え撹拌した。反応溶液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、トリフルオロ酢酸を加え撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製し、9-H-フルオレニルー 9-イルメチル 6-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-カルボキシレートを得た。これをアセトニトリルに溶解し、炭酸カリウムとベンゾイル ブロモアセテートを加え加熱撹拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製した。これをピリジンに溶解し、ジクロロメタンと 4-フルオロベンゾイルクロライドを加え撹拌した。反応溶液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製し、エチル {[1-(9-H-フルオレニルー 9-イルメチルオキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イ

ル] (4-フルオロベンゾイル) アミノ] アセテート (淡黄色泡状物) を得た。

参考例4: 6-アミノ-1-インダノンの DMF 溶液に炭酸カリウム、エチル ブロモアセテートを加え加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた後濾過し、有機層を洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去し、エステル化合物を得た。これをクロロホルムに溶解し、TEA と 4-フルオロベンゾイルクロライドを加え攪拌した。次いで反応溶液に TEA と 4-フルオロベンゾイルクロライドを加え攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え濾過した後、母液の溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製した。これをエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウムを加え攪拌した。次いで反応溶液に水素化ホウ素ナトリウムとメタノールを加え攪拌した。反応溶液に水とクロロホルムを加え有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を SCG にて精製し、エチル [(4-フルオロベンゾイル) (3-ヒドロキシインダン-5-イル) アミノ] アセテート (黄色油状物) を得た。

参考例5: 2-クロロピリジンとエチル アミノアセテート ヒドロクロライドの混合物を加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後分離し、有機層を洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製した。これをジクロロメタンに溶解し、ピリジン、4-フルオロベンゾイルクロライド、DMAP を加え攪拌した。反応溶液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製し、エチル [(4-フルオロベンゾイル) (2-ピリジル) アミノ] アセテート (無色油状物) を得た。

参考例6: エチル [(4-ピペリジンカルボニル) (4-メトキシフェニル)アミノ] アセテートのクロロホルム溶液に酢酸とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムと 36%ホルムアルデヒド水溶液を加え攪拌した。次いで反応溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムと 36%ホルムアルデヒド水溶液を加え攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムを加え有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製し、エチル [(1-

メチルー4-ピペリジン)カルボニル](4-メトキシフェニル)アミノ]アセテート(無色油状物)を得た。

参考例7: (1-ベンジルオキシカルボニルー4-ピペリジン)カルボン酸の1,4-ジオキサン溶液に塩化チオニルを加え攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、エチル [(4-メトキシフェニル)アミノ]アセテートと TEA を加え攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製した。これをエタノールに溶解し、5%Pd-C を加え、水素雰囲気下室温にて攪拌した。反応溶液を濾過後、溶媒を減圧留去し、エチル [(4-ピペリジんカルボニル)(4-メトキシフェニル)アミノ]アセテートを得た。これを THF に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネートと TEA を加え攪拌した。反応溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え攪拌し、次いで 1 M 水酸化ナトリウム水溶液とエタノールを加え攪拌した。反応溶液に 1 M 塩酸を加えた後、クロロホルム-エタノール(10/1)にて抽出し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去し、[(1-tert-ブチルオキシカルボニルー4-ピペリジン)カルボニル](4-メトキシフェニル)アミノ]酢酸(無色アモルファス)を得た。

参考例8: エチル [(4-メトキシフェニル)-(テトラヒドロチオピラン-4-カルボニル)アミノ]アセテートのクロロホルム溶液に、3-クロロ過安息香酸(>65%; MCPBA)を加え攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製し、エチル [(4-メトキシフェニル)-(1-オキソ-テトラヒドロチオピラン-4-カルボニル)アミノ]アセテートを(淡茶色泡状物)得た。

参考例9: エチル 4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレートと 4-クロロベンジルブロマイドの DMF 溶液に NaH を加え攪拌した。反応溶液に 10%アンモニウムクロライドと酢酸エチルを加え、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製し、エチル 4-cis-(4-クロロベンジルオキシ)シクロヘキサンカルボキシレートを、次いでエチル 4-trans-4-(クロロベ

ンジルオキシ) シクロヘキサンカルボキシレートを得た。後者のエタノール溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え攪拌した。反応溶液に 1 M 塩酸を加えて液性を酸性にした後、クロロホルムを加えて有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、4-*trans*-(4-クロロベンジルオキシ) シクロヘキサンカルボン酸を得た。このジクロロメタン溶液に DMF 1 滴とオキサリルクロライドを加え攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、ベンジル [(4-メトキシフェニル) アミノ]アセテートと TEA を加え攪拌し、次いでオキシ塩化リンを加え攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え、有機層を分液した。得られた粗生成物を SCG にて精製した。これの酢酸エチル溶液に 5%Pd-C を加え、水素雰囲気下攪拌した。反応溶液を濾過後、溶媒を減圧留去し、[(4-*trans*-ヒドロキシシクロヘキサンカルボニル) (4-メトキシフェニル)アミノ] 酢酸 (無色固形物) を得た。

参考例 10: エチル [(4-メトキシフェニル) -(テトラヒドロチオピラン-4-カルボニル) アミノ] アセテートのクロロホルム溶液に、MCPBA を加え攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製し、エチル [(4-メトキシフェニル) -(1,1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラン-4-カルボニル) アミノ] アセテートを (白色泡状物) 得た。

参考例 11: tert-ブチル[4-(4-{2-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル) -(4-メトキシフェニル) アミノ]アセチルアミノ} フェニル) チアゾール-2-イル]カルバメートのクロロホルム溶液にピペリジンを加え攪拌した。析出してきた沈殿物を濾過後洗浄し、tert-ブチル(4-{4-[2-(4-メトキシフェニルアミノアセチルアミノ) フェニル]チアゾール-2-イル]カルバメート (白色固体) を得た。

参考例 12: エチル [(4-フルオロベンゾイル) -(4-フルオロフェニル) アミノ]アセテートのエタノール溶液に 3 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え加熱還流した。

反応溶液を濃縮し、残渣に 1 M 塩酸、クロロホルムを加え有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたカルボン酸粗生成物のジクロロメタン溶液に 4-アミノアセトフェノン、WSC・HCl を順次加え攪拌した。反応溶液に 1 M 塩酸を加え、有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製し、N-[(4-アセチルフェニルカルバモイル)メチル]-4-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)ベンズアミド(白色泡状物)を得た。

参考例 13: メチル N-[(4-アセチルフェニルカルバモイル)メチル]-N-(4-フルオロフェニル)テレフタラメートのエタノール溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え加熱還流した。反応溶液を濃縮し、残渣に 1 M 塩酸、クロロホルムを加え有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたカルボン酸粗生成物のトルエン懸濁液に塩化チオニルと少量の DMF を加え加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣をジクロロメタンに溶解させ、その溶液に氷冷下、28%アンモニア水を加え、同温にて攪拌した。有機層を分液し、洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG にて精製し、N-[(4-アセチルフェニルカルバモイル)メチル]-N-(4-フルオロフェニル)テレフタラミド(淡黄色固体)を得た。

参考例 14~99: 参考例 1 と同様にして後記表 2~6 に示す参考例 14~38、40、及び 42~97 の化合物を、参考例 2 と同様にして後記表 2 に示す参考例 39 及び 41 の化合物を、参考例 4 と同様にして後記表 6 に示す参考例 98 の化合物を、また、参考例 12 と同様にして、後記表 7 に示す参考例 99~100 の化合物を得た。

実施例 1: エチル [(4-フルオロベンゾイル)フェニルアミノ]アセテート(599mg)のエタノール(10mL)溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液(2.3mL)を加えた後、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液に 1 M 塩酸を加え液性を酸性とした後、水、クロロホルムを加え有機層を分液した。更に、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られたカルボン酸粗生成物を DMF(15mL)に溶解させた後、4-(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イルアミン ジヒドロヨード(831mg)、

ピリジン(0.23mL)、HOBt(0.3g)、WSC・HCl(0.42g)を順次加え室温にて22時間攪拌した。反応溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた後、有機層を分液した。更に、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をSCG(クロロホルム/メタノール=97/3)にて精製し、黄色泡状物を451mg得た。これをクロロホルム-メタノール(4mL-1mL)に溶解し、4M塩化水素-酢酸エチル(0.38mL)を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フルオロ-N-フェニルベンズアミド-塩酸塩(淡黄色結晶)を270mg得た。

実施例2: N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フルオロ-N-(4-メタンスルファニルフェニル)ベンズアミド(445mg)のエタノール-クロロホルム(20mL-10mL)溶液にMCPBA(0.35g)を加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40mL)、クロロホルム(10mL)を加えた後、室温にて5時間攪拌した。反応溶液にクロロホルムを加えた後、有機層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をSCG(クロロホルム/メタノール=95/5)にて精製し、黄色油状物を217mg得た。これをクロロホルム-メタノール(3mL-3mL)に溶解し、4M塩化水素-酢酸エチル(0.35mL)を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルにて洗浄する事によりN-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フルオロ-N-(4-メタンスルフィニルフェニル)ベンズアミド-塩酸塩(淡黄色泡状物)を80mg得た。

実施例3: エチル 4-[エトキシカルボニルメチル(4-フルオロベンゾイル)アミノ]ベンズエート(700mg)のエチルエーテル(50mL)溶液にカリウム トリメチルシリノレート(0.29g、90%)を加えた後、室温にて24時間攪拌した。沈殿物を濾取し、水に溶解した後、1M塩酸を加えて液性を酸性とし、クロロホルムを加え有機層を分液した。更に、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られ

たカルボン酸粗生成物を DMF(10mL)に溶解させた後、4-(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イルアミン ジヒドロヨード(358mg)、ピリジン(0.09mL)、HOBt(0.16g)、WSC·HCl(0.23g)を順次加え室温にて3日間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた後、有機層を分液した。更に、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG (クロロホルム/メタノール=98/2) にて精製し無色泡状物を 130mg 得た。この化合物(62mg)のクロロホルム-エタノール(2mL-2mL)溶液に 4 M 塩化水素-酢酸エチル(0.1mL)を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルにて洗浄する事によりエチル 4-[([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-(4-フルオロベンゾイル)アミノ]ベンゾエート-塩酸塩(無定型固体)を 42mg 得た。

実施例 4: エチル [4-[ベンジルオキシカルボニルメチル-(4-フルオロベンゾイル)アミノ]フェノキシ]アセテート(6.4g)のエタノール(100mL)溶液に 10% Pd-C(500mg)を加えた後、水素雰囲気下一晩室温で攪拌した。Pd-C をセライト濾過した後、濾液を濃縮した。得られたカルボン酸粗生成物を DMF(80mL)に溶解させた後、4-(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イルアミン ジヒドロヨード(5.5g)、ピリジン(1.8mL)、HOBt(2.6g)、WSC·HCl(3.7g)を順次加え室温にて3時間攪拌した。反応溶液に 10% 炭酸カリウム水溶液、酢酸エチルを加えた後、有機層を分液した。更に、有機層を 5% 食塩水で2回洗浄、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG (クロロホルム/メタノール=97/3→95/5) にて精製し、淡黄色泡状物を 2.0g 得た。この化合物(900mg)のクロロホルム-エタノール(20mL-5mL)溶液に 4 M 塩化水素-酢酸エチル(0.6mL)を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、エチル [4-[N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル]-N-(4-フルオロベンゾイル)アミノ]フェノキシ]アセテート-塩酸塩(白色結晶)を 540mg 得た。

実施例 5 : エチル {[4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)フェニル]- (4-フルオロベンゾイル) アミノ} アセテート(2.4g)のエタノール-THF(50mL-10mL)溶液に 1 M水酸化ナトリウム水溶液(9.9mL)を加え、60°Cにて 1 時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮後、残渣に 1 M塩酸、クロロホルムを加え有機層を分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られたカルボン酸粗生成物を DMF(50mL)に溶解させた後、4-(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イルアミン ジヒドロヨード(1.5g)、ピリジン(0.4mL)、HOBt(580mg)、WSC·HCl(820mg)を順次加え室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液に 10%炭酸カリウム水溶液、酢酸エチルを加えた後、有機層を分液した。更に、有機層を 5%食塩水で 2 回洗浄、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をクロロホルム(30mL)に溶解させた後、トリフルオロ酢酸(15mL)を加え室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、残渣に 10%炭酸カリウム水溶液、クロロホルムを加え有機層を分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG (クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=96/4/0.4→92/8/0.8)にて精製し、淡黄色泡状物を 210mg 得た。これをクロロホルム-エタノール(20mL-5mL)に溶解し、4 M塩化水素-酢酸エチル(0.4mL)を加えた後、溶媒を減圧留去し、得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フルオロ-N-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)ベンズアミド 三塩酸塩(白色結晶)を 170mg 得た。

実施例 6 : エチル {4-[N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-(4-フルオロベンゾイル)アミノ]フェノキシ}アセテート(1.3g)のエタノール(30mL)溶液に 1 M水酸化ナトリウム水溶液(2.4mL)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応溶液を濃縮した後、得られた粗生成物をエタノールにて再結晶する事によりナトリウム {4-[N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-N-(4-フルオロベンゾイル)アミノ]フェ

ノキシ} アセテート (白色結晶) を 680mg 得た。

実施例 7 : エチル [[1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル](4-フルオロベンゾイル)アミノ}アセテート(2.57g)のエタノール(50mL)溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液(12mL)を加え室温にて5時間攪拌した。反応溶液に1M塩酸(12mL)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後溶媒を減圧留去した。得られたカルボン酸誘導体をDMF(100mL)に溶解し、4-(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イルアミンジヒドロヨード(2.24g)、ピリジン(0.47mL)、HOBt(0.78g)、WSC·HCl(1.1g)を順次加え室温にて18時間攪拌した。反応溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた後、有機層を分液した。更に、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をSCG(クロロホルム/メタノール=98/2)にて精製する事によりN-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フルオロ-N-[1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル]ベンズアミドを得た。これをクロロホルム(20mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸を加えて室温にて20分攪拌した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、1M水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成体を酢酸エチル/ヘキサン/エタノール(12/4/1)で洗浄し、淡褐色固形物を966mg得た。この固形物(398mg)のクロロホルム-エタノール(1/1)溶液に4M塩化水素-酢酸エチル(1mL)を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をイソプロピルアルコールで洗浄し、N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フルオロ-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド二塩酸塩(淡褐色無定型固体)を283mg得た。

実施例 8 : エチル [[1-(9H-フルオレニル-9-イルメチルオキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル](4-フルオロベンゾイル)

アミノ]アセテート(2.21g)の酢酸エチル(70mL)溶液に 5%Pd-C(0.22g)を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、溶媒を減圧留去した。得られたカルボン酸誘導体を DMF(50mL)に溶解し、4-(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イルアミン ジヒドロヨード(1.34g)、ピリジン(0.27mL)、HOBt (0.47g)、WSC·HCl (0.67g)を順次加え室温にて5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えた後、有機層を分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG (クロロホルム/メタノール=98.5/1.5)にて精製する事によりN-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フルオロ-N-[1-(9-H-フルオレニル-9-イルメチルオキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル]ベンズアミドを得た。これをピロリジン(12mL)に溶解し、室温にて2.5時間攪拌した。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣を SCG (クロロホルム/メタノール=98/2)にて精製し、クロロホルム-酢酸エチル-ヘキサン-エタノール(24/12/12/1)で洗浄し無色固体を得た。この固体(277mg)のクロロホルム-エタノール(4mL-4mL)溶液に4M塩化水素-酢酸エチル(0.5mL)を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をイソプロピルアルコールから再結晶して、N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フルオロ-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ベンズアミド 二塩酸塩(淡黄色結晶)を229mg得た。

実施例9： イソニコチン酸(0.12g)の DMF(30mL)溶液に CDI(0.16g)を加え、室温にて10分攪拌した。反応溶液にN-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-フルオロ-N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)ベンズアミド 二塩酸塩(390mg)の DMF(50mL)溶液を0℃にて加え、攪拌しながら1時間で緩やかに室温に昇温し、室温にて1.5時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)-0.16M水酸化ナトリウム水溶液(50mL)混液、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム

ムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG (クロロホルム／メタノール=95/5) にて精製する事により無色泡状物を 293mg 得た。これをクロロホルム－メタノール(10mL-10mL)に溶解し、4 M塩化水素－酢酸エチル(1mL)を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をイソプロピルアルコールから再結晶して、N－([4－(2－アミノチアゾール－4－イル)フェニル]カルバモイル)メチル)－4－フルオロ－N－[2－(ピリジン－4－カルボニル)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル]ベンズアミド二塩酸塩(淡黄色結晶)を 253mg 得た。

実施例 10: N－[(4－アセチルフェニルカルバモイル)メチル]－N－(4－フルオロフェニル)テレフタラミド(1.1g)の THF(40mL)溶液に三臭化フェニルトリメチルアンモニウム (1.1g)を加え、室温にて2時間攪拌した。析出してきた沈殿物を濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣をエタノール－THF(20mL-10mL)に溶解させ、チオウレア(200mg)を加えた後、3時間加熱還流した。反応溶液を濃縮後、残渣に5%炭酸カリウム水溶液、クロロホルムを加え有機層を分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG (クロロホルム／メタノール／28%アンモニア水=90/10/1→85/15/1.5) にて精製し、淡黄色無定形固体を 380mg 得た。これを 4 M塩化水素－酢酸エチルにて造塩反応に付し、N－([4－(2－アミノチアゾール－4－イル)フェニル]カルバモイル)メチル)－N－(4－メトキシフェニル)テレフタラミド一塩酸塩(淡黄色無定形固体)を 220mg 得た。

実施例 11: メチル N－([4－(2－アミノチアゾール－4－イル)フェニル]カルバモイル)メチル)－N－(4－メトキシフェニル)テレフタラメート(800mg)のメタノール(20mL)溶液に 1 M水酸化ナトリウム水溶液(1.5mL)を加え、4時間加熱還流した。反応溶液を濃縮して得られた残渣にエタノール(20mL)、ジイソプロピルエーテル(10mL)を加え結晶を析出させた。この結晶を濾過後、ジイソプロピルエーテルにて洗浄する事によりナトリウム N－([4－(2－アミノチアゾール－4－イル)フェニル]カルバモイル)メチル)－N－(4－メトキシフェニル)テレフタラメート(白

色結晶) を 530mg 得た。

実施例 12 : N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-メトキシメトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド(1.1g)の DMF(20mL)溶液に 6 M塩酸(2mL)を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液に 10%炭酸カリウム水溶液、酢酸エチルを加えた後、有機層を分液した。更に、有機層を 5%食塩水で 2 回洗浄、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG (クロロホルム/メタノール=97/3→95/5)にて精製し、白色結晶を 630mg 得た。この結晶のクロロホルム-エタノール(20mL-5mL)溶液に 4 M塩化水素-酢酸エチル(0.5mL)を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル)メチル)-4-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド-塩酸塩(白色結晶)を 470mg 得た。

実施例 13 : [(1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ピペリジン)カルボニル](4-メトキシフェニル)アミノ}酢酸(1.20g)の DMF(50mL)溶液に 4-(4-アミノフェニル)チアゾール-2-イルアミン ジヒドロヨード(1.03g)、ピリジン(0.20mL)、HOBt(0.39g)、WSC・HCl(0.58g)を順次加え室温にて 3 日間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルと 1 M水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を SCG (クロロホルム/メタノール=98.5/1.5)にて精製した。得られたアミド誘導体のクロロホルム(20mL)溶液にトリフルオロ酢酸(20mL)を加え、室温にて 10 分攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、1 M水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。洗浄時の析出物をクロロホルム-メタノール(9/1)に溶解させたのち水洗した。有機層を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をエタノール-酢酸エチルから再結晶し、無色結晶を 160mg 得た。この結晶をクロロホルム-エタノール(20mL-20mL)に溶解し 4 M塩化水素-酢酸エチル(0.3mL)を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた泡状物をエタノールにて共

沸した後、乾燥する事によりN-（{[4-（2-アミノチアゾール-4-イル）フェニル]カルバモイル}メチル）-N-（4-メトキシフェニル）-4-ピペリジンカルボキサミド二塩酸塩（淡黄色泡状物）を150mg得た。

実施例14： N-[（4-アセチルフェニルカルバモイル）メチル]-4-フルオロ-N-（4-フルオロフェニル）ベンズアミド(2.0g)のTHF(40mL)溶液に三臭化フェニルトリメチルアンモニウム(2.4g)を加え、室温にて2時間攪拌した。析出してきた沈殿物を濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣をエタノール(40mL)に溶解させ、チオアセタミド(480mg)を加えた後、1時間加熱還流した。反応溶液を濃縮後、残渣に1M水酸化ナトリウム溶液、クロロホルムを加え有機層を分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をSCG（ヘキサン／酢酸エチル=2/3）にて精製し、4-フルオロ-N-（4-フルオロフェニル）-N-（{[4-（2-メチルチアゾール-4-イル）フェニル]カルバモイル}メチル）ベンズアミド（白色結晶）を1.1g得た。

実施例15： N-（{[4-（2-アミノチアゾール-4-イル）フェニル]カルバモイル}メチル）-N-（1,3-ベンゾジオキソール-5-イル）-4-フルオロベンズアミド(480mg)のクロロホルム(20mL)溶液にピリジン(0.32mL)、無水酢酸(0.28mL)を加えた後、室温にて14時間攪拌した。更に、反応液にピリジン(0.32mL)、無水酢酸(0.28mL)、DMAP(5mg)を加えた後、室温にて2時間攪拌した。反応溶液の溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、1M塩酸、水、1M水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をクロロホルム-メタノール(1/1)、次いでエタノールにて洗浄する事によりN-（{[4-（2-アセチルアミノチアゾール-4-イル）フェニル]カルバモイル}メチル）-N-（1,3-ベンゾジオキソール-5-イル）-4-フルオロベンズアミド（無色固体）を190mg得た。

実施例16： N-（{[4-（2-アミノチアゾール-4-イル）フェニル]カルバ

モイル}メチル)-N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-フルオロベンズアミド(750mg)とN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(0.35g)のDMF(10mL)溶液にHOBt(0.27g)、WSC·HCl(0.38g)を順次加え室温にて55時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル、水を加えた後、有機層を分液した。更に、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をSCG(ヘキサン/酢酸エチル=60/40→40/60)にて精製し、tert-ブチル([4-(4-[2-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-(4-フルオロベンゾイル)アミノ]アセチルアミノ]フェニル)チアゾール-2-イル]カルバモイル}メチル)カルバメート(黄色泡状物)を670mg得た。この化合物(640mg)をトリフルオロ酢酸-クロロホルム(8mL-8mL)に溶解し、室温にて10分攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去後、残渣をクロロホルム-メタノール(10/1)に溶解し、0.1M水酸化ナトリウム水溶液、水にて順次洗浄した。更に、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をSCG(クロロホルム/メタノール=98/2)にて精製し、淡黄色泡状物を330mg得た。これをクロロホルム-メタノール(8mL-8mL)に溶解し、4M塩化水素-酢酸エチル(0.45mL)を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をメタノールから再結晶して、N-[[4-[2-(2-アミノアセチルアミノ)チアゾール-4-イル]フェニル]カルバモイル}メチル]-N-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-フルオロベンズアミド-塩酸塩(無色結晶)を196mg得た。

実施例17: N-{[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニルカルバモイル}メチル]-4-フルオロ-N-(4-フルオロフェニル)ベンズアミド-塩酸塩(200mg)を酢酸(10mL)、水(5mL)の混合溶媒に溶解し、氷冷下臭素(20 μ L)を加えた後、室温で5分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル(30mL)-飽和炭酸水素ナトリウム水(20mL)に溶解した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(5mL)に溶解し、4M塩化水素-酢酸エチル溶液(0.15mL)を加えて析出した固体を濾取、乾燥後メタノール-エーテルから再結晶し

て、N-〔〔4-（2-アミノ-5-ブロモチアゾール-4-イル）フェニルカルバモイル〕メチル〕-4-フルオロ-N-（4-フルオロフェニル）ベンズアミド-塩酸塩（無色粉末）を184mg得た。

実施例18： N-（〔〔4-（2-アミノチアゾール-4-イル）フェニル〕カルバモイル〕メチル）-N-ベンゾチアゾール-6-イル-4-オキシシクロヘキサンカルボキシアミド(430mg)のメタノール-クロロホルム(40mL-20mL)溶液に0℃にて水素化ホウ素ナトリウム(0.19g)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をSCG（クロロホルム/メタノール/27%アンモニア水=94.8/5/0.2）にて精製した。これをクロロホルム-メタノール(10mL-10mL)に溶解し4M塩化水素-酢酸エチル(1mL)を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶をイソプロピルアルコール-酢酸エチル(3/1)から再結晶して、N-（〔〔4-（2-アミノチアゾール-4-イル）フェニル〕カルバモイル〕メチル）-N-ベンゾチアゾール-6-イル-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシアミド-塩酸塩（淡黄色結晶）を259mg得た。

実施例19～121： 実施例1と同様にして、後記表8～18に示す、実施例19～46、49～62、64～103及び105～121の化合物を得た。また、実施例4と同様にして実施例47～48の化合物を、実施例7と同様にして実施例63の化合物を、実施例16と同様にして実施例104の化合物をそれぞれ得た。

実施例121：<コンビナトリアルケミストリーによる合成：一般合成法>

tert-ブチル（4-〔4-〔2-（4-メトキシフェニルアミノアセチルアミノ）フェニル〕チアゾール-2-イル〕カルバメート(13.8mg、30μmol)のピリジン(1.0mL)溶液に、各種酸クロリドあるいはスルホンルクロリドを40から90μmol加え、室温から70℃にて1時間から12時間攪拌した。PS-トリスアミン（アルゴノート社製スカヴェンジャー・レジン、担持量3.0-5.0mmol/g）を30～50mg加えて室温で2-5時間攪拌し、過剰量の酸クロリドあるいはスルホンルクロリドと塩化物イオンを捕獲した。PS-トリ

スアミンを濾過によって除き、濾過した溶液からピリジンを減圧下留去した。ピリジン塩をほとんど含まないN-（{[4-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル）フェニル]カルバモイル}メチル）-N-（4-メトキシフェニル）アミド又はスルホンアミド誘導体を10~50mg得た。

これに4M塩化水素-酢酸エチルまたは50%トリフルオロ酢酸-塩化メチレンを0.5~2mL加え、氷冷下から室温で1から4時間撹拌した。溶媒を留去してN-（{[4-（2-アミノチアゾール-4-イル）フェニル]カルバモイル}メチル）-N-（4-メトキシフェニル）アミド又はスルホンアミド誘導体を塩酸塩若しくはトリフルオロ酢酸塩として10~50mg得た。

純度を液体クロマトグラフィーにて確認し、純度の低い生成物は液体クロマトグラフィー（メタノール/5mMトリフルオロ酢酸水溶液）に付した。カラムからの溶出時に同時に質量分析を行い望む分子量を有する化合物を含む溶出液のみを集めた。溶媒を留去して純度を向上させた目的化合物を得た。

<化合物の合成例：a-1>

tert-ブチル（4-（{4-[2-（4-メトキシフェニルアミノアセチルアミノ）フェニル]チアゾール-2-イル}カルバメート(13.8mg)のピリジン(1.0mL)溶液にo-トルオイルクロライド(10μL)を加え、60°Cにて1.5時間撹拌した。PS-トリスアミン（担持量4.61mmol/g）を33mg加えて室温で3時間撹拌し、過剰量のo-トルオイルクロライドと塩化物イオンを捕獲した。PS-トリスアミンを濾過によって除き、濾過した溶液からピリジンを減圧下留去した。ピリジン塩をほとんど含まないN-（{[4-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル）フェニル]カルバモイル}メチル）-N-（4-メトキシフェニル）-4-メチルベンズアミド16.4mgを得た。これに4M塩化水素-酢酸エチル(1.0mL)を加え、室温で2.5時間撹拌した。溶媒を留去してN-（{[4-（2-アミノチアゾール-4-イル）フェニル]カルバモイル}メチル）-N-（4-メトキシフェニル）-4-メチルベンズアミド塩酸塩17.5mgを得た。

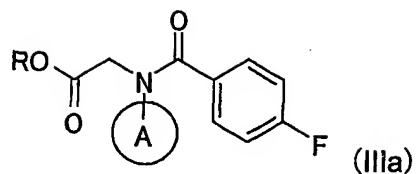
同様に、後記表19に示すa-2~a-28の化合物、及び表20及び21に示

す b-1 ~ b-70 の化合物を塩酸塩若しくはトリフルオロ酢酸塩として得た。

参考例化合物の物理化学的性状を表 2 ~ 7 に、実施例化合物の構造並びに物理化学的性状を表 8 ~ 21 に示す。また、表 22 ~ 25 には本発明に含まれる他の化合物を具体的に示した。これらの化合物は前記実施例若しくは製造法に記載の方法と同様にして、又はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して容易に製造することができる。

表中の略号は、Ref: 参考例; Ex: 実施例; Co: 化合物番号; Str: 構造式; Sal: 塩; Dat: 物理化学的性状 [F: FAB-MS (M^+); F+: FAB-MS [$(M+H)^+$]; F-: FAB-MS [$(M-H)^-$]; A+: APCI(Atmosphere Chemical ionization)-MS [$(M+H)^+$]; E+: ESI(Electrospray ionization)-MS [$(M+H)^+$]; N1: 1H -NMR(DMSO- d_6 , TMS 内部標準) の特徴的ピーク δ ppm; N2: 1H -NMR($CDCl_3$, TMS 内部標準) の特徴的ピーク δ ppm]; Ph: フェニル; Pr: n-プロピル; iPr: イソプロピル; Ac: アセチル; Bn: ベンジル; tBu: tert-ブチル; iBu: イソブチル; Bu: n-ブチル; cBu: シクロブチル; Py2: 2-ピリジル; Py3: 3-ピリジル; Py4: 4-ピリジル; Th2: 2-チエニル; Th3: 3-チエニル; Fu: 2-フリル; Pyr: 2-ピラジニル; Naph1: 1-ナフチル; Naph2: 2-ナフチル; cPen: シクロペンチル; cHex: シクロヘキシル; Hep4: 4-ヘプチル; Pipe: 4-ピペリジニル; Pyrr: 2-ピロリル; Pyra: 3-ピラゾリル; Ind3: 3-インドリル; 及び Ind5: 5-インドリルをそれぞれ示す。なお、置換基の前の数字は置換位置を示し、例えば、3,4- Cl_2 -5-F-Ph は、3, 4-ジクロロ-5-フルオロフェニル基を示す。

表 2



Ref	A	R	Dat	Ref	A	R	Dat
1	Ph	Et	F+: 302	2		Bn	F+: 466
3		Bn	F+: 640	4		Et	F+: 358
5	Py2	Et	F+: 303	14	Th3	Et	F+: 308
15	4-F-Ph	Et	F+: 320	16	4-Cl-Ph	Et	F+: 336
17	4-Br-Ph	Et	F+: 380	18	2-F-Ph	Et	F+: 320
19	3-F-Ph	Et	F+: 320	20	3,4-F ₂ -Ph	Et	F+: 338
21	4-SMe-Ph	Et	F+: 348	22	4-CO ₂ Et-Ph	Et	F+: 374
23	4-Me-Ph	Et	F+: 316	24	4-CF ₃ -Ph	Et	F+: 370
25	4-Et-Ph	Et	F+: 330	26	4-N(Me) ₂ -Ph	H	F+: 317
27	2-OMe-Ph	Et	F+: 332	28	3-OMe-Ph	Et	F+: 332
29	4-OMe-Ph	Et	F+: 332	30	3,4-(OMe) ₂ -Ph	Et	F: 361
31	3,4,5-(OMe) ₃ -Ph	Et	F: 391	32	4-OEt-Ph	Et	F+: 346
33	4-OPr-Ph	Et	F+: 360	34	4-OiPr-Ph	Et	F+: 360
35	4-OAc-Ph	Et	F+: 360	36		Et	F+: 360
37		Et	F: 345	38		Bn	F+: 466
39	4-CH ₂ CO ₂ Et-Ph	Bn	F+: 450	40	4-CH ₂ CN-Ph	Et	F+: 341
41		Bn	F: 533	42		Et	F: 485
43		Et	F+: 373	44		Et	F+: 359
45		Et	F+: 359	46		Et	F+: 429

表 3

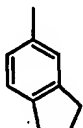
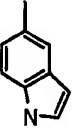
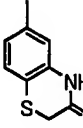
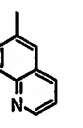
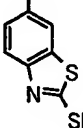
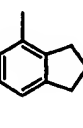
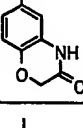
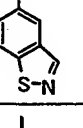
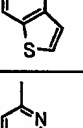
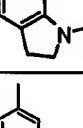
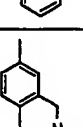

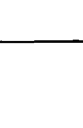
Ref	A	R	Dat	Ref	A	R	Dat
47		Et	F+:342	48		Et	F+:341
49		Et	F+:389	50		Et	F+:353
51		Et	F+:405	52		Et	F+:342
53		Et	F+:373	54		Et	F+:359
55		Et	F+:358	56		Et	F+:443
57		Et	F+:353	58		Et	F+:360
59		Et	F+:457				

表 4

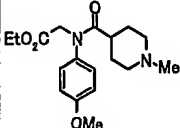
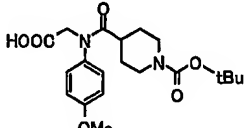
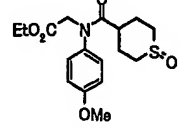
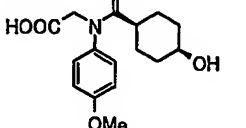
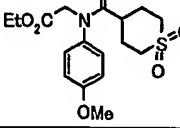
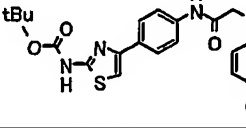
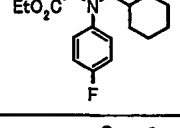
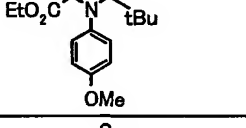
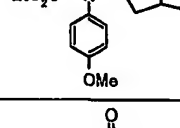
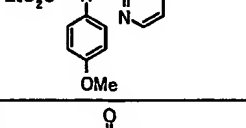
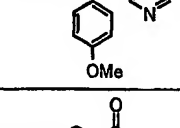
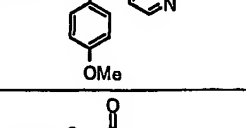
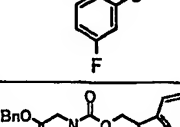
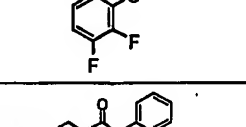
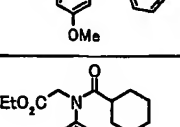
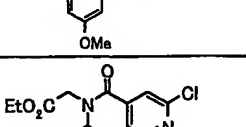
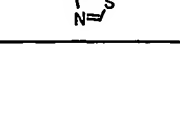
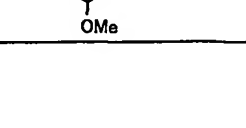
Ref	Str	Dat	Ref	Str	Dat
6		F+:335	7		F+:393
8		F+: 354	9		F-:306
10		F+: 370	11		F: 454
60		F+: 308	61		F+: 294
62		F-: 370	63		F+: 315
64		F+: 315	65		F+: 315
66		F: 253	67		F: 271
68		F: 493	69		F+:427
70		F+:347	71		F+:349

表 5

Ref	Str	Dat	Ref	Str	Dat
72		F:383	73		F+:342
74		F+:342	75		F-:331
76		F+: 322	77		F+: 322
78		F+: 322	79		F+: 370
80		F+: 338	81		F+: 418
82		F+: 349	83		F+: 365
84		F+: 397	85		F+: 445
86		F+:363	87		F+:383

表 6

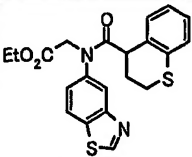
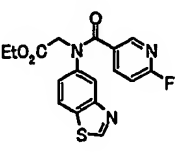
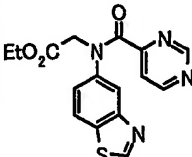
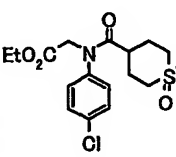
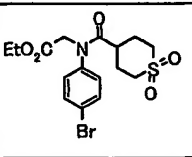
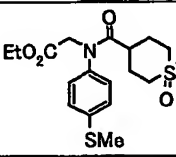
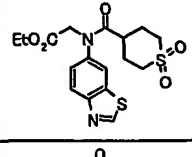
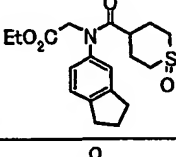
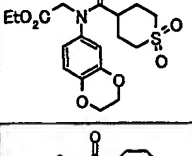
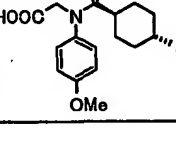
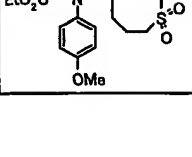
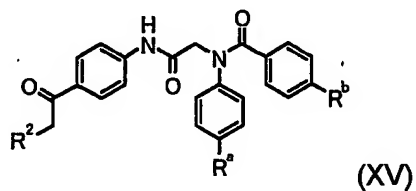
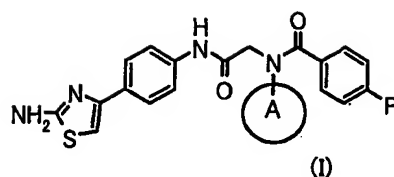
Ref	Str	Dat	Ref	Str	Dat
88		F+: 413	89		F+: 360
90		F+: 343	91		F+: 374
92		F+: 418	93		F+: 386
94		F+: 397	95		F+: 380
96		F+: 398	97		F+: 308
98		F+: 398			

表 7



Ref	R ²	R ^a	R ^b	Dat	Ref	R ²	R ^a	R ^b	Dat
12	H	F	F	F+: 409	13	H	F	CONH ₂	F-: 444
99	H	OMe	CO ₂ Me	F+: 461	100	CO ₂ Et	F	F	F-: 479

表 8



Ex	A	Sal	Dat
1	Ph	HCl	N1: 4.67(2H, s), 7.01-7.40(10H, m), 7.69-7.77(4H, m), 10.50(1H, s)
2	4-SOMe-Ph	HCl	F+: 509
3	4-CO ₂ Et-Ph	HCl	F+: 519
4		HCl	N1: 1.17(3H, t), 4.13(2H, q), 4.62(2H, s), 4.72(2H, s), 6.83(2H, d), 7.08(2H, m), 7.13(1H, s), 7.17(2H, d), 7.33(2H, m), 7.73(4H, m), 10.51(1H, s)
5		3HCl	N1: 3.15(4H, br), 3.32(4H, br), 4.61(2H, s), 6.87(2H, d), 7.07-7.15(5H, m), 7.34(2H, br), 7.74(4H, br), 10.58(1H, s)
6		—	N1: 4.07(2H s), 4.56(2H, s), 6.69(2H, d), 6.89(1H, s), 7.03-7.09(6H, m), 7.33(2H, br), 7.62(2H d), 7.73(2H, d), 10.52(1H, s)
7		2HCl	F+: 488 N1: 3.08(2H, t), 3.63(2H, t), 4.65(2H, s), 7.06-7.32(6H, m), 7.33-7.45(2H, m), 7.71-7.79(4H, m), 10.66(1H, s)
8		2HCl	F+: 502 N1: 1.88(2H, m), 2.68(2H, m), 3.24(2H, m), 4.63(2H, s), 6.91(1H, m), 6.98(1H, m), 7.10-7.15(4H, m), 7.39(2H, m), 7.74(4H, br), 10.58(1H, s)
9		2HCl	F+: 607
19	4-F-Ph	HCl	F+: 465 N1: 4.66(2H, s), 7.07-7.14(5H, m), 7.28-7.36(4H, m), 7.74(4H, m), 10.55(1H, s)
20	4-Cl-Ph	HCl	F+: 481
21	4-Br-Ph	HCl	F+: 527 N1: 4.67(2H, s), 7.09-7.21(5H, m), 7.32-7.40(2H, m), 7.44-7.51(2H, m), 7.69-7.76(4H, m), 10.56(1H, s)
22	2-F-Ph	HCl	N1: 4.10-5.17(2H, m), 7.05-7.55(9H, m), 7.69-7.78(4H, m), 10.58(1H, s)
23	3-F-Ph	HCl	N1: 4.69(2H, s), 7.00-7.22(6H, m), 7.24-7.44(3H, m), 7.71-7.78(4H, m), 10.58(1H, s)

表 9

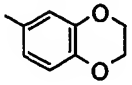
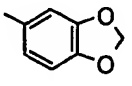
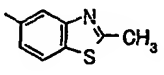
Ex	A	Sal	Dat
24	3,4-F ₂ -Ph	HCl	N1: 4.67(2H, s), 7.04-7.18(4H, m), 7.30-7.49(4H, m), 7.70-7.76(4H, m), 10.56(1H, s)
25	4-SMe-Ph	HCl	F+: 493 N1: 2.41(3H, s), 4.64(2H, s), 7.07-7.22(7H, m), 7.32-7.40(2H, m), 7.69-7.77(4H, m), 10.54(1H, s)
26	4-Me-Ph	HCl	N1: 2.22(3H, s), 4.62(2H, s), 7.04-7.14(7H, m), 7.30-7.38(2H, m), 7.67-7.75(4H, m), 10.39(1H, s)
27	4-Et-Ph	HCl	F+: 475
28	4-CF ₃ -Ph	HCl	N1: 4.74(2H, s), 7.09-7.13(3H, m), 7.35-7.45(4H, m), 7.63-7.76(6H, m), 10.56(1H, s)
29	4-N(Me) ₂ -Ph	-	F-: 488
30	2-OMe-Ph	HCl	F+: 477
31	3-OMe-Ph	HCl	F+: 477
32	4-OMe-Ph	HCl	F+: 477 N1: 3.69(3H, s), 4.61(2H, s), 6.79-6.86(2H, m), 7.04-7.21(5H, m), 7.28-7.39(2H, m), 7.69-7.75(4H, m), 10.45(1H, s)
33	3,4-(OMe) ₂ -Ph	HCl	F+: 507 N1: 3.62(3H, s), 3.68(3H, s), 4.63(2H, s), 6.68-6.83(2H, m), 6.88-6.93(1H, m), 7.05-7.15(3H, m), 7.30-7.42(2H, m), 7.70-7.77(4H, m), 10.50(1H, s)
34	3,4,5-(OMe) ₃ -Ph	HCl	F+: 537
35	4-OEt-Ph	HCl	F+: 491
36	4-OPr-Ph	HCl	F+: 505
37	4-OiPr-Ph	HCl	F+: 505
38	4-OH-Ph	HCl	F+: 463 N1: 4.59(2H, s), 6.64(2H, d), 7.03-7.10(4H, m), 7.12(1H, s), 7.30-7.33(2H, m), 7.69-7.75(4H, m), 8.71(1H, brs), 9.55(1H, brs), 10.46(1H, s)
39		HCl	F+: 505 N1: 4.15-4.21(4H, m), 4.58(2H, s), 6.65-6.76(2H, m), 6.81(1H, d), 7.07-7.16(3H, m), 7.32-7.42(2H, m), 7.69-7.75(4H, m), 10.47(1H, s)
40		HCl	F+: 491 N1: 4.59(2H, s), 6.00(2H, s), 6.67-6.82(2H, m), 6.91(1H, d), 7.07-7.17(3H, m), 7.33-7.42(2H, m), 7.68-7.75(4H, m), 10.44(1H, s)
41	4-CH ₂ CN-Ph	HCl	F+: 486
42		2HCl	F+: 518 N1: 2.76(3H, s), 4.75(2H, s), 7.03-7.11(2H, m), 7.15(1H, s), 7.25-7.32(1H, m), 7.35-7.43(2H, m), 7.70-7.81(5H, m), 7.92(1H, d), 10.59(1H, s)

表 10

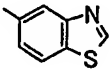
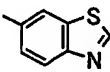
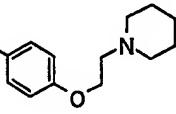
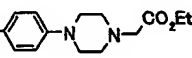
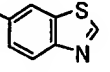
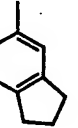
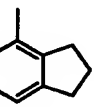
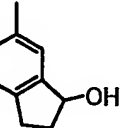
Ex	A	Sal	Dat
43		HCl	F+: 504 N1: 4.76(2H, s), 7.04-7.12(3H, m), 7.33-7.44(3H, m), 7.68-7.75(4H, m), 8.00(1H, d), 8.05(1H, d), 9.40(1H, s), 10.47(1H, s)
44		—	F-: 502 N1: 4.73(2H, s), 6.90(1H, s), 7.01-7.12(4H, m), 7.35-7.43(3H, m), 7.59(2H, d), 7.75(2H, d), 7.97(1H, d), 8.10(1H, d), 9.37(1H, s), 10.26(1H, s)
45		2HCl	N1: 1.34-1.37(1H, m), 1.65-1.69(1H, m), 1.75-1.84(4H, m), 2.91-3.00(2H, m), 3.39-3.46(4H, m), 4.34(2H, t), 4.62(2H, s), 6.89(2H, d), 7.08(2H, d), 7.12(1H, s), 7.20(2H, d), 7.35(2H, br), 7.71-7.76(4H, m), 8.74(1H, br), 10.57(2H, br)
46	Th3	HCl	N1: 4.60(2H, s), 6.88-7.01(1H, m), 7.09(1H, s), 7.10-7.16(2H, m), 7.22-7.25(1H, m), 7.35-7.44(3H, m), 7.69-7.73(4H, m), 10.42(1H, s)
47	4-CH ₂ COOEt-Ph	HCl	F+: 533
48		2HCl	N1: 1.25(3H, t), 3.0-3.5(8H, m), 4.24(2H, q), 4.30(2H, s), 4.61(2H, s), 6.88(2H, d), 7.07-7.13(5H, m), 7.35(2H, m), 7.70-7.76(4H, m), 10.55(1H, s)
49		HCl	F+: 504 N1: 4.76(2H, s), 7.07(2H, t), 7.13(1H, s), 7.37-7.42(3H, m), 7.74(4H, brs), 7.97(1H, d), 8.10(1H, d), 9.37(1H, s), 10.56(1H, s)
50		HCl	F+: 487 N1: 1.90-2.02(2H, m), 2.72-2.81(4H, m), 4.63(2H, s), 6.92(1H, d), 7.05-7.16(5H, m), 7.32-7.41(2H, m), 7.71-7.76(4H, m), 10.53(1H, s)
51		HCl	F+: 487
52		—	F+: 503 N1: 1.66-1.80(1H, m), 2.25-2.36(1H, m), 2.57-2.69(1H, m), 2.76-2.87(1H, m), 4.56(1H, d), 4.63(1H, d), 4.90-4.98(1H, d), 5.26(1H, d), 6.90(1H, s), 6.97-7.13(6H, m), 7.25(1H, br), 7.32-7.43(2H, m), 7.61(2H, d), 7.74(2H, d), 10.20(1H, s)

表 1 1

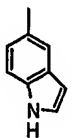
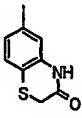
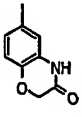
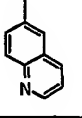
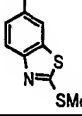
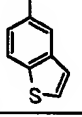
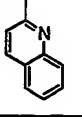
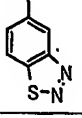
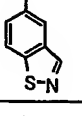
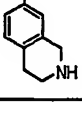
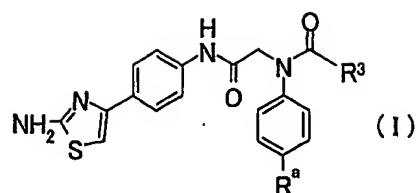
Ex	A	Sal	Dat
53		—	F+: 486 N1: 4.63(2H, s), 6.36(1H, s), 6.90(1H, s), 6.96-7.05(5H, m), 7.26(1H, d), 7.31-7.39(3H, m), 7.44(1H, s), 7.61(2H, d), 7.74(2H, d), 10.16(1H, s), 11.13(1H, s)
54		HCl	F+: 534 N1: 3.42(2H, s), 4.61(2H, s), 6.79-6.84(1H, m), 6.89(1H, d), 7.09-7.24(4H, m), 7.34-7.43(2H, m), 7.68-7.76(4H, m), 10.48(1H, s), 10.53(1H, s)
55		HCl	F+: 518 N1: 4.53(2H, S), 4.56(2H, s), 6.77-6.85(3H, m), 7.04-7.15(3H, m), 7.37(2H, br), 7.72(4H, m), 10.25(1H, S), 10.68(1H, S)
56		2HCl	F+: 498 N1: 4.87(2H, s), 7.10(2H, t), 7.16(1H, s), 7.40-7.48(2H, m), 7.70-7.81(4H, m), 7.82-7.91(2H, m), 8.11-8.21(2H, m), 8.84(1H, d), 9.13(1H, d), 10.77(1H, s)
57		HCl	F+: 550 N1: 2.76(3H, s), 4.72(2H, s), 7.03-7.13(3H, m), 7.28-7.40(3H, m), 7.69-7.76(5H, m), 7.94(1H, d), 10.51(1H, s)
58		HCl	F+: 503 N1: 4.72(2H, s), 7.06(2H, t), 7.11(1H, s), 7.24(1H, dd), 7.36-7.40(3H, m), 7.73(4H, br), 7.76-7.79(2H, m), 7.90(2H, d), 10.49(1H, s)
59	Py2	HCl	F+: 448 N1: 4.85(2H, s), 7.01(1H, d), 7.12-7.21(4H, m), 7.38-7.46(2H, m), 7.62-7.68(1H, m), 7.70-7.77(4H, m), 8.38(1H, d), 10.68(1H, s)
60		—	F+: 498 N1: 4.98(2H, s), 6.90(1H, s), 7.02(2H, br), 7.13-7.26(3H, m), 7.50-7.63(5H, m), 7.68-7.77(4H, m), 7.88(1H, d), 8.16(1H, d), 10.34(1H, s)
61		HCl	F+: 505 N1: 4.88(2H, s), 7.09(2H, t), 7.16(1H, s), 7.41-7.50(2H, m), 7.64-7.71(1H, m), 7.73-7.82(4H, m), 8.30(1H, d), 8.63(1H, d), 10.72(1H, s)
62		HCl	F+: 504 N1: 4.75(2H, s), 7.05-7.15(3H, m), 7.34-7.48(3H, m), 7.66-7.81(6H, m), 9.71(1H, s), 10.61(1H, s)
63		2HCl	F+: 502 N1: 2.88-2.97(2H, m), 3.24-3.36(2H, m), 4.10-4.19(2H, m), 4.65(2H, s), 7.03-7.21(6H, m), 7.35-7.44(2H, m), 7.70-7.78(4H, m), 10.64(1H, s)

表 1 2



Ex	R ^a	R ³	Sal	Dat
10	OMe	4-CONH ₂ -Ph	HCl	F+: 503
11	OMe	4-COONa-Ph	—	F+: 525
12	OMe	4-OH-Ph	HCl	N1: 3.70(3H, s), 4.57(2H, s), 6.59(2H, d), 6.82(2H, d), 7.12-7.15(5H, m), 7.72(4H, br), 10.44(1H, s)
13	OMe	Pipe	2HCl	F+: 466
64	F	cHex	HCl	F+: 453
65	OMe	Py2	2HCl	F+: 460
66	OMe	Py3	—	F-: 458
67	OMe	Py4	2HCl	F+: 460 N1: 3.68(3H, s), 4.71(2H, s), 6.83(2H, d), 7.18(1H, s), 7.28(2H, d), 7.66-7.82(6H, m), 8.74(2H, d), 10.80(1H, s)
68	OMe	4-COOMe-Ph	HCl	F+: 517
69	OMe		2HCl	F+: 586
70	OMe		HCl	F+: 519
71	OMe	tBu	HCl	N1: 0.98(9H, s), 3.77(3H, s), 4.25(2H, s), 6.94-7.00(2H, m), 7.11(1H, s), 7.39-7.45(2H, m), 7.66-7.74(4H, m), 10.27(1H, s)
72	OMe		HCl	N1: 1.38-1.47(3H, m), 1.49-1.58(3H, m), 1.66-1.73(6H, m), 1.77-1.83(3H, m), 6.98(2H, d), 7.10(1H, s), 7.40(2H, d), 7.66-7.74(4H, m), 10.24(1H, s)
73	OMe		HCl	F+: 481
74	OMe		HCl	F+: 481

表 1 3

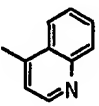



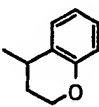


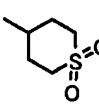
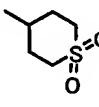
Ex	R ^a	R ³	Sal	Dat
75	OMe	1-Me-Pipe	2HCl	F+: 480
76	OMe		—	N1: 3.32(3H, s), 4.70(2H, s), 6.64(2H, d), 6.92(1H, s), 7.03(2H, br), 7.25(2H, d), 7.41(1H, d), 7.65-7.79(6H, m), 7.95(1H, d), 8.33(1H, d), 8.77(1H, d), 10.30(1H, s)
77	OMe	2,6-Cl ₂ -Py4	HCl	N1: 3.70(3H, s), 4.65(2H, s), 6.88(2H, d), 7.13(1H, d), 7.30(2H, d), 7.42(2H, s), 7.74(4H, m), 10.57(1H, s)
78	OMe	2-Cl-Py4	HCl	F+: 494
79	OMe		HCl	N1: 1.46-1.49(2H, m), 1.56-1.66(2H, m), 2.5(1H, m), 3.02-3.07(2H, m), 3.74-3.78(5H, m), 4.35(2H, s), 6.99-7.02(2H, m), 7.09(1H, s), 7.39-7.41(2H, m), 7.66-7.72(4H, m), 10.30(1H, s)
80	OMe		HCl	F+: 467
81	OMe		HCl	F+: 467
82	OMe		HCl	N1: 1.93-2.10(2H, m), 3.78-3.86(4H, m), 3.93-3.98(1H, m), 4.25-4.30(1H, m), 4.38(1H, d), 4.52(1H, d), 6.71(1H, d), 6.82-6.85(1H, m), 7.04-7.16(5H, m), 7.57(2H, d), 7.68-7.74(4H, m), 10.39(1H, s)
83	OMe		HCl	F+: 483 N1: 1.62-1.70(2H, m), 1.90-1.93(2H, m), 2.30-2.37(3H, m), 2.53-2.54(2H, m), 3.78(3H, s), 4.33(2H, s), 7.00(2H, d), 7.09(1H, s), 7.38(2H, d), 7.66-7.72(4H, m), 10.30(1H, s)
84	OMe		HCl	F+: 499
85	OMe		HCl	F+: 515 N1: 2.00-2.08(4H, m), 2.63-2.70(1H, m), 2.93-3.05(4H, m), 3.78(3H, s), 4.36(2H, s), 7.01(2H, d), 7.11(1H, s), 7.40(2H, d), 7.67-7.73(4H, m), 10.37(1H, s)
86	Cl		HCl	F+: 519 N1: 2.0(4H, m), 2.68-2.73(1H, m), 3.00-3.02(4H, m), 4.40(2H, s), 7.12(1H, s), 7.50-7.56(4H, m), 7.68-7.74(4H, m), 10.44(1H, s)
87	OMe	4-OH-cHex	HCl	N1: 0.76-0.84(1H, m), 1.08-1.14(1H, m), 1.31-1.43(2H, m), 1.57-1.66(2H, m), 1.75-1.81(2H, m), 2.1(1H, m), 2.2(1H, m), 3.3(1H, m), 3.7(1H, m), 4.34(1H, s), 6.98-7.01(2H, m), 7.11(1H, s), 7.38(2H, d), 7.67-7.73(4H, m), 10.33(1H, s)

表 1 4

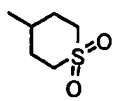
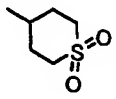
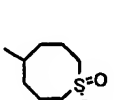
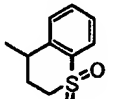
Ex	R ^a	R ³	Sal	Dat
88	Br		HCl	F+: 563 N1: 1.96-2.10(4H, m), 2.65-2.76(1H, m), 2.93-3.13(4H, m), 4.39(2H, s), 7.11(1H, s), 7.45(2H, d), 7.62-7.80(6H, m), 10.41(1H, s)
89	SMe		HCl	F+: 531 N1: 1.95-2.12(4H, m), 2.50(3H, s), 2.66-2.76(1H, m), 2.90-3.10(4H, m), 4.38(2H, s), 7.11(1H, s), 7.34(2H, d), 7.42(2H, d), 7.65-7.77(4H, m), 10.39(1H, s)
90	OMe		HCl	F+: 543 N1: 1.54-1.56(2H, m), 1.63-1.80(4H, m), 2.56-2.60(1H, m), 2.79-2.85(2H, m), 3.10-3.15(2H, m), 3.78(3H, s), 4.35(2H, m), 7.00-7.03(2H, m), 7.10(1H, s), 7.40-7.43(2H, m), 7.67-7.73(4H, m), 10.34(1H, m)
91	OMe		HCl	F+: 563 N1: 2.41-2.51(2H, m), 3.49-3.61(2H, m), 3.78(3H, s), 4.13(1H, t), 4.40(1H, d), 4.52(1H, d), 7.05-7.10(3H, m), 7.47-7.53(2H, m), 7.58-7.64(3H, m), 7.68-7.78(5H, m), 10.42(1H, s)

表 1 5

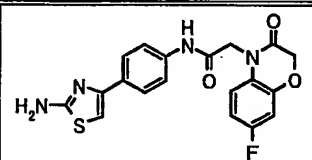
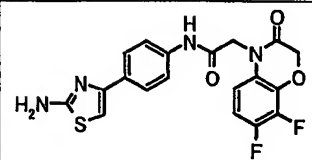
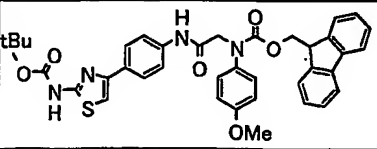
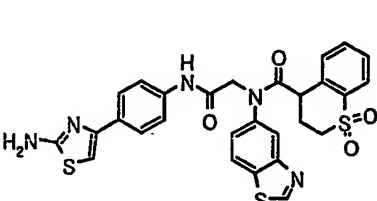
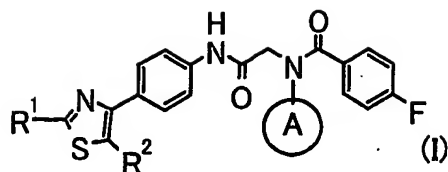
Ex	Str	Sal	Dat
92		HCl	N1: 4.76(2H, s), 4.79(2H, s), 6.90(1H, dt), 7.00(1H, dd), 7.10-7.13(2H, m), 7.69(2H, d), 7.74(2H, d), 10.70(1H, s)
93		HCl	N1: 4.81(2H, s), 4.88(2H, s), 6.94-6.97(1H, m), 7.08-7.14(2H, m), 7.69(2H, d), 7.74(2H, d), 10.73(1H, s)
94		—	F-: 675
95		—	F+: 590 N1: 2.47-2.59(2H, m), 3.48-3.60(2H, m), 4.18-4.21(1H, m), 4.50(1H, d), 4.56(1H, d), 6.90(1H, s), 7.02(1H, s), 7.49-7.53(1H, m), 7.57-7.66(4H, m), 7.73-7.77(3H, m), 7.82(1H, d), 8.33(1H, d), 8.43(1H, br), 9.50(1H, s), 10.19(1H, s)

表 1 6



Ex	R ¹	R ²	A	Sal	Dat
14	Me	H	4-F-Ph	—	F-: 462
15	NHAc	H		—	F+: 533
16		H		HCl	F+: 548
17	NH ₂	Br	4-F-Ph	HCl	E: 543
96	CO ₂ Et	H	4-F-Ph	—	F+: 522
97	NH ₂	CO ₂ Et	4-F-Ph	HCl	F: 356
98	NH-Me	H	4-F-Ph	HCl	F+: 479
99	NH-Ph	H	4-F-Ph	HBr	F+: 451
100	NH-Py2	H	4-F-Ph	2HCl	F+: 542
101		H	4-F-Ph	HCl	F+: 533
102		H	4-F-Ph	HCl	F+: 494
103		H	4-F-Ph	HCl	F+: 507
104		H		HCl	N1: 3.91(2H, s), 4.75(2H, s), 7.08(2H, t), 7.37-7.42(3H, m), 7.61(1H, s), 7.71(2H, d), 7.85(2H, d), 7.97(1H, d), 8.11(1H, d), 8.37(2H, br), 9.39(1H, s), 10.44(1H, s), 12.74(1H, s)
105	NHMe	H		HCl	N1: 3.00(3H, s), 4.75(2H, s), 7.05-7.09(3H, m), 7.36-7.42(3H, m), 7.71(1H, d), 7.76(1H, d), 7.97(1H, d), 8.11(1H, d), 9.37(1H, s), 10.50(1H, s)
106	NMe ₂	H		HCl	F+:532

表 1 7

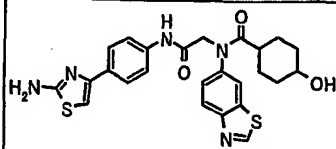
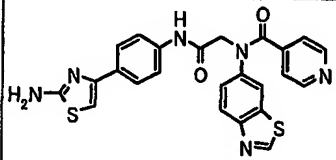
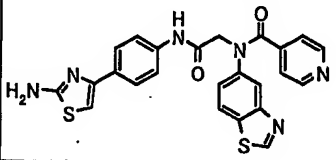
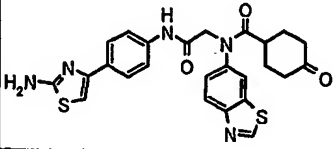
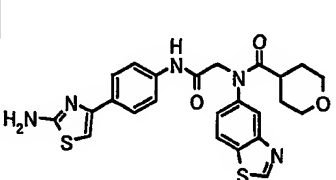
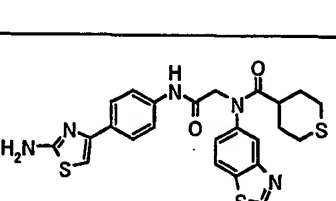
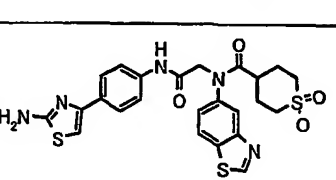
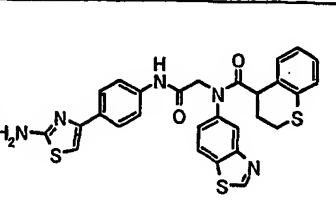
Ex	Str	Sal	Dat
18		HCl	F+: 508
107		2HCl	N1: 4.86(2H, s), 7.19(1H, s), 7.54(1H, d), 7.76-7.87(6H, m), 7.99(1H, d), 8.75(2H, m), 9.41(1H, s), 10.90(1H, s)
108		2HCl	F+: 487 N1: 4.86(2H, s), 7.18(1H, s), 7.49(1H, d), 7.78(6H, m), 8.09-8.13(2H, m), 8.71(2H, d), 9.43(1H, s), 10.83(1H, s)
109		-	F+: 506
110		HCl	F+: 494 N1: 1.51-1.54(2H, m), 1.60-1.70(2H, m), 2.53-2.56(1H, m), 2.98-3.04(2H, m), 3.73-3.75(2H, m), 4.48(2H, s), 7.10(1H, d), 7.63(1H, d), 7.68-7.73(4H, m), 8.23(1H, s), 8.27(1H, d), 9.49(1H, s), 10.37(1H, s)
111		HCl	F+: 510 N1: 1.65-1.74(2H, m), 1.97-2.00(2H, m), 2.28-2.48(5H, m), 4.47(s, 2H), 7.11(1H, s), 7.61(1H, d), 7.69-7.74(4H, m), 8.21(1H, s), 8.27(1H, d), 9.50(1H, s), 10.40(1H, s)
112		HCl	N1: 2.05-2.06(4H, m), 2.72-2.78(1H, m), 2.93-2.99(4H, m), 4.49(2H, s), 7.11(1H, s), 7.63(1H, dd), 7.69-7.74(4H, m), 8.23(1H, d), 8.28(1H, d), 9.50(1H, s), 10.42(1H, s)
113		HCl	F+: 558 N1: 2.07-2.18(2H, m), 2.84-2.90(1H, m), 3.09-3.15(1H, m), 3.83-3.86(1H, m), 4.52(1H, d), 4.62(1H, d), 7.01-7.10(4H, m), 7.30(1H, d), 7.72-7.83(5H, m), 8.31(1H, d), 8.38(1H, d), 9.50(1H, s), 10.44(1H, s)

表 18

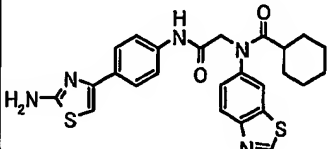
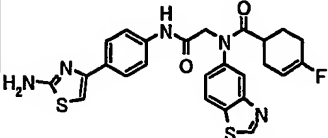
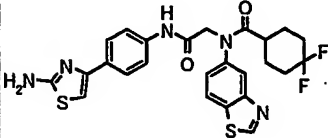
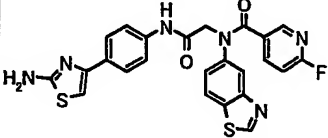
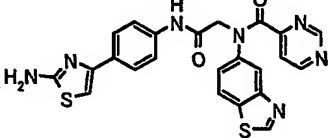
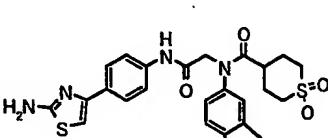
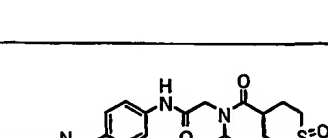
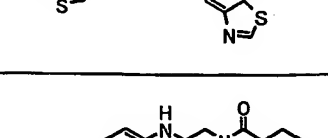
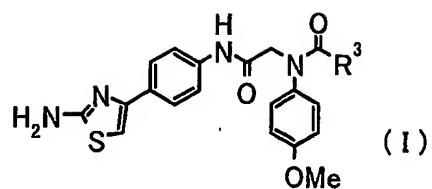
Ex	Str	Sal	Dat
114		HCl	F+: 492 N1: 0.83-1.70(10H, m), 2.24(1H, m), 4.46(2H, s), 7.11(1H, s), 7.65(1H, d), 7.71(4H, m), 8.17(1H, d), 8.30(1H, s), 9.47(1H, s), 10.39(1H, s)
115		HCl	F+: 508 N1: 1.65-1.80(1H, m), 1.83-2.27(6H, m), 4.51(2H, m), 5.07-5.18(1H, m), 7.13(1H, m), 7.61-7.76(5H, m), 8.20-8.32(2H, m), 9.50(1H, s), 10.45(1H, s)
116		HCl	F+: 528 N1: 1.44-2.02(8H, m), 2.40-2.60(1H, m), 4.49(2H, s), 7.11(1H, s), 7.59-7.78(5H, m), 8.19-8.34(2H, m), 9.49(1H, s), 10.40(1H, s)
117		HCl	F+: 505 N1: 4.80(2H, s), 7.08-7.12(2H, m), 7.44(1H, d), 7.73(4H, br), 7.9(1H, m), 8.05-8.19(3H, m), 9.43(1H, s), 10.56(1H, s)
118		HCl	F+: 488 N1: 4.82(2H, s), 7.16(1H, s), 7.42(1H, d), 7.63(1H, d), 7.75(4H, br), 8.03-8.06(2H, m), 8.79(1H, d), 8.98(1H, s), 9.40(1H, s), 10.66(1H, s)
119		HCl	F+: 525 N1: 1.95-2.15(6H, m), 2.67-2.78(1H, m), 2.79-3.13(6H, m), 4.37(2H, s), 7.13(1H, s), 7.18-7.23(1H, m), 7.27-7.34(2H, m), 7.68-7.78(4H, m), 10.42(1H, s)
120		HCl	F+: 542 N1: 2.05-2.06(4H, m), 2.70-2.77(1H, m), 3.0(4H, m), 4.48(2H, s), 7.14(1H, s), 7.67(1H, dd), 7.70-7.75(4H, m), 8.17(1H, d), 8.31(1H, d), 9.48(1H, s), 10.48(1H, s)
121		HCl	F+: 543 N1: 2.00-2.05(4H, m), 2.68-2.75(1H, m), 2.97-3.03(4H, m), 4.26(4H, br), 4.34(2H, s), 6.91-6.95(2H, m), 7.02(1H, d), 7.11(1H, s), 7.67-7.73(4H, m), 10.37(1H, s)

表 1 9




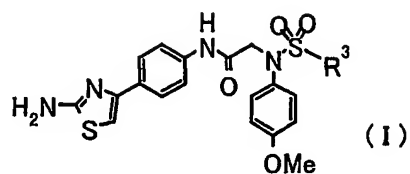
Ex	R ³	Dat	Ex	R ³	Dat
a-1	2-Me-Ph	A+: 473	a-15	3,4-F ₂ -Ph	E+: 495
a-2	2,6-F ₂ -Ph	A+: 495	a-16	3-F-Ph	E+: 477
a-3	2,3-F ₂ -Ph	A+: 495	a-17	4-CO ₂ Me-Ph	E+: 515
a-4	2-Cl-Ph	A+: 493	a-18	2-OMe-Ph	E+: 489
a-5	2-CF ₃ -Ph	A+: 527	a-19	2-CO ₂ Me-Ph	E+: 517
a-6	Ph	E+: 459	a-20	4-Me-Ph	E+: 473
a-7	3-Me-Ph	E+: 473	a-21	3-CF ₃ -Ph	E+: 527
a-8	3-Br-Ph	E+: 538	a-22	3,4-Cl ₂ -Ph	E+: 528
a-9	3,5-Cl ₂ -Ph	E+: 528	a-23	2,4-Cl ₂ -Ph	E+: 528
a-10	2-F-Ph	E+: 477	a-24	Naph1	E+: 509
a-11	3-Cl-Ph	E+: 493	a-25	4-CF ₃ -Ph	E+: 527
a-12	3-OCF ₃ -Ph	E+: 543	a-26		E+: 515
a-13	3,5-F ₂ -Ph	E+: 495	a-27	Th2	E+: 465
a-14	2,4-F ₂ -Ph	E+: 495	a-28	Fu	E+: 449

表 2 0



Ex	R ³	Dat	Ex	R ³	Dat
b-1	Ph	A+: 495	b-7	3-F-Ph	A+: 513
b-2	2,4-F ₂ -Ph	A+: 531	b-8	4-Cl-Ph	A+: 529
b-3	Me	A+: 433	b-9	3-Cl-Ph	A+: 529
b-4	Et	A+: 447	b-10	2-Cl-Ph	A+: 529
b-5	Pr	A+: 461	b-11	3-Me-Ph	A+: 509
b-6	iPr	A+: 461	b-12	4-Pr-Ph	A+: 537

表 2 1

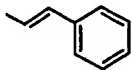
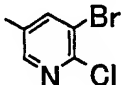
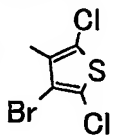
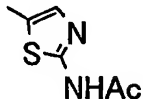
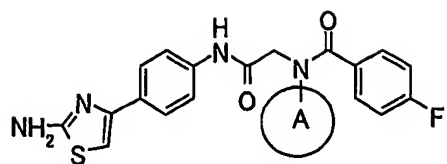
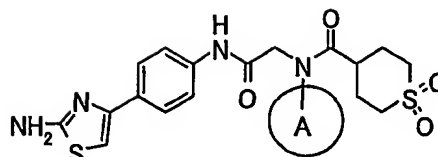
Ex	R ³	Dat	Ex	R ³	Dat
b-13	Bu	A+: 475	b-42	4-iPr-Ph	A+: 537
b-14	NMe ₂	A+: 538	b-43	2,4,5-Cl ₃ -Ph	A+: 597
b-15	4-tBu-Ph	A+: 551	b-44	3,5-Cl ₂ -Ph	A+: 564
b-16	4-NHAc-Ph	A+: 552	b-45	3,4-Cl ₂ -Ph	A+: 564
b-17	4-OCF ₃ -Ph	A+: 579	b-46	2,5-Cl ₂ -Ph	A+: 564
b-18	4-Bu-Ph	A+: 567	b-47	2,6-Cl ₂ -Ph	A+: 564
b-19	3-CN-Ph	A+: 520	b-48	2,4-Cl ₂ -Ph	A+: 564
b-20	2-CN-Ph	A+: 520	b-49	2,3,4-Cl ₃ -Ph	A+: 597
b-21	4-CO ₂ H-Ph	A+: 539	b-50	2,3-Cl ₂ -Ph	A+: 564
b-22	3-CO ₂ H-Ph	A+: 539	b-51	3-Cl-2-Me-Ph	A+: 544
b-23	4-CF ₃ -Ph	A+: 563	b-52	3-Cl-2-F-Ph	A+: 548
b-24	3-CF ₃ -Ph	A+: 563	b-53	2-Cl-5-CF ₃ -Ph	A+: 598
b-25	2-CF ₃ -Ph	A+: 563	b-54	3,5-Cl ₂ -2-OH-Ph	A+: 580
b-26	4-NO ₂ -Ph	A+: 540	b-55	5-Cl-2-OMe-Ph	A+: 560
b-27	3-NO ₂ -Ph	A+: 540	b-56	2-Cl-4-CN-Ph	A+: 555
b-28	2-NO ₂ -Ph	A+: 540	b-57	4-Cl-3-NO ₂ -Ph	A+: 575
b-29	4-Br-Ph	A+: 573	b-58	4-Br-2-Et-Ph	A+: 602
b-30	2-Br-Ph	A+: 573	b-59	2,5-Br ₂ -3,6-F ₂ -Ph	A+: 689
b-31	4-F-Ph	A+: 513	b-60	4-Br-2,5-F ₂ -Ph	A+: 610
b-32		A+: 521	b-61		A+: 609
b-33	2,5-Br ₂ -Ph	A+: 652	b-62	5-Br-2-OMe-Ph	A+: 604
b-34	5-F-2-Me-Ph	A+: 527	b-63	4-CO ₂ Me-3-OMe-Th2	A+: 589
b-35	3,5-(CF ₃) ₂ -Ph	A+: 631	b-64	5-Pyr-Th2	A+: 578
b-36	4-OMe-2-NO ₂ -Ph	A+: 570	b-65	3-Br-5-Cl-Th2	A+: 613
b-37	2,5-(Me) ₂ -Ph	A+: 523	b-66	5-Cl-Th2	A+: 536
b-38	2-OMe-4-Me-Ph	A+: 539	b-67	Th2	A+: 501
b-39	2,5-(OMe) ₂ -Ph	A+: 555	b-68	2,3,5,6-(Me) ₄ -Ph	A+: 551
b-40	Naph1	A+: 545	b-69	4-Ph-Ph	A+: 571
b-41		A+: 649	b-70		A+: 573

表 2 2



又は



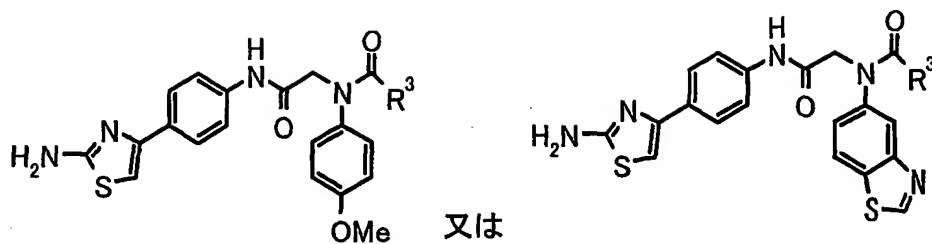
(I)

Co	A	Co	A	Co	A	Co	A	Co	A
1		8		15		22		29	
2		9		16		23		30	
3		10		17		24		31	
4		11		18		25		32	
5		12		19		26		33	
6		13		20		27		34	
7		14		21		28		35	

表 2 3

Co	A	Co	A	Co	A	Co	A
36		45		54		63	
37		46		55		64	
38		47		56		65	
39		48		57		66	
40		49		58		67	
41		50		59		68	
42		51		60		69	
43		52		61			
44		53		62			

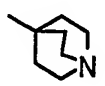
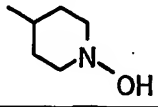
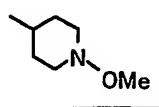
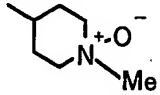
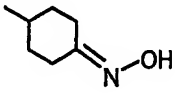
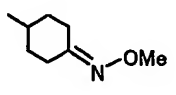
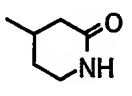
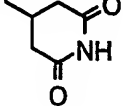
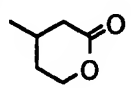
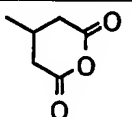
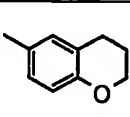
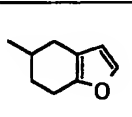
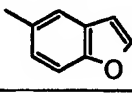
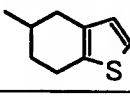
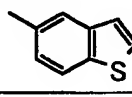
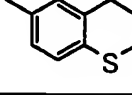
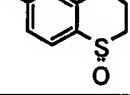
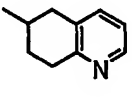
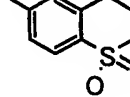
表 2 4



(I)

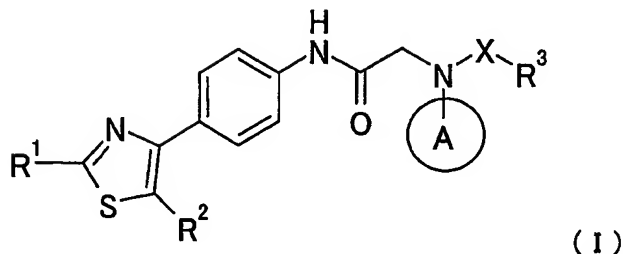
Co	R ³	Co	R ³	Co	R ³
70	2-Cl-4-NO ₂ -Ph	103	3,5-(OMe) ₂ -Ph	136	Py2
71	CH ₂ (4-Cl-Ph)	104	2-COPh-Ph	137	Py4
72	2-OAc-Ph	105	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	138	Py3
73	3-CN-Ph	106	CH=CHCO ₂ Et	139	NO ₂ -Ph
74	2,5-F ₂ -Ph	107	CH(cHex) ₂	140	Me
75	4-OMe-Ph	108	2-OMe-Ac	141	Et
76	4-NO ₂ -Ph	109	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	142	iPr
77	2,6-F ₂ -Ph	110	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	143	tBu
78	2,3,4,5,6-F ₅ -Ph	111	COCH ₂ Ph	144	iBu
79	3,4-(OMe) ₂ -Ph	112	CH ₂ (3-NO ₂ -Ph)	145	Hep4
80	4-CN-Ph	113	CH ₂ (2-Cl-Ph)	146	cBu
81	2-NO ₂ -Ph	114	CH ₂ (2-F-Ph)	147	cHex
82	4-Br-Ph	115	CH ₂ (2-Me-Ph)	148	cPen
83	OCH ₂ (4-NO ₂ -Ph)	116	CH ₂ (2-OMe-Ph)	149	CCl ₃
84	4-OMe-cHex	117	CH ₂ (Naph1)	150	Naph2
85	2-NHAc-Ph	118	CH ₂ (3,4-(OMe) ₂ -Ph)	151	4-Ph-Ph
86	4-Br-2-Me-Ph	119	CH ₂ (3,4,5-(OMe) ₃ -Ph)	152	2-F-Ph
87	3-Br-4-Me-Ph	120	CH ₂ -cHex	153	2-Br-Ph
88	4-Cl-3-NO ₂ -Ph	121	CH ₂ (2-NO ₂ -Ph)	154	CH(Ph) ₂
89	5-CO ₂ H-2-F-Ph	122	CH ₂ (4-NO ₂ -Ph)	155	4-Me-Ph
90	3-Cl-4-Me-Ph	123	CH ₂ (3-Cl-Ph)	156	2-CO ₂ Me-Ph
91	2,4,6-(OMe) ₃ -Ph	124	CH ₂ (2-Br-Ph)	157	4-CO ₂ Me-Ph
92	2-Ac-Ph	125	CH ₂ (3-Me-Ph)	158	5-Cl-Th2
93	3-NMe ₂ -Ph	126	CH ₂ (3-OMe-Ph)	159	3-Me-Th2
94	3-OPh-Ph	127	CH ₂ (Th3)	160	1-Me-Pyrr
95	2-Br-5-OMe-Ph	128	CH ₂ (Naph2)	161	Fu
96	4-CO ₂ H-2-Me-Ph	129	CH ₂ (2,4-Cl-Ph)	162	Pyra
97	3-OMe-2-NO ₂ -Ph	130	4-Cl-Ph	163	Ind5
98	2-CO ₂ H-4-Cl-Ph	131	3-OMe-Ph	164	4-Bu-Ph
99	3-OMe-4-Me-Ph	132	3-CO ₂ Me-Ph	165	2-OPh-Ac
100	Th3	133	4-iPr-Ph	166	3-CF ₃ -Ph
101	5-Br-Th2	134	5-NO ₂ -Fu	167	4-Ac-Ph
102	Pyrr	135	6-Me-Py2	168	Ind3

表 2 5

Co	R ³	Co	R ³	Co	R ³
169		176		183	
170		177		184	
171		178		185	
172		179		186	
173		180		187	
174		181			
175		182			

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるアミド誘導体又はその塩。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R^1 、 R^2 : 同一又は異なって、 $-H$ 、 $-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルケニル、 $-$ 低級アルキニル、 $-$ シクロアルキル、 $-$ シクロアルケニル、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^c-NR^aR^b$ 、 $-NR^c-$ (低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環)、 $-NR^c-C(=NH)-NR^aR^b$ 、 $-$ (低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環)、 $-$ 低級アルキレン $-NR^aR^b$ 、 $-$ 低級アルキレン $-$ (低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環)、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCO-OR^b$ 、 $-NR^aCO-NR^bR^c$ 、 $-NR^aCO-$ 低級アルキレン $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aCO-$ 低級アルキレン $-$ (低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環)、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2-NR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2-$ 低級アルキレン $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aSO_2-$ 低級アルキレン $-$ (低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環)、 $-CONR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-COOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-CONR^a-OR^b$ 、 $-OCOR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-$ ハロゲン、 $-COR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 又は $-$ ハロゲノ低級アルキル、

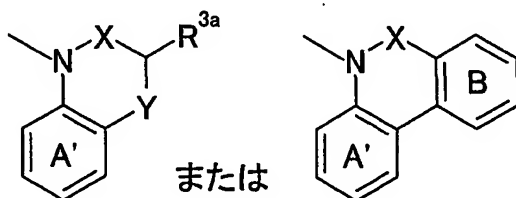
R^a 、 R^b 及び R^c : 同一又は異なって、 $-H$ 、 $-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルケニル、 $-$ 低級アルキニル、 $-$ シクロアルキル、 $-$ シクロアルケニル、 $-$ アリール、 $-$ 5乃至6員単環ヘテロアリール、又は $-$ 低級アルキレン $-$ アリール、

A : $-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-$ 置換基を有していてもよいヘテロアリール、 $-$ 置換基を有していてもよい飽和炭素環縮合アリール、又は $-$ 置換基を有して

いてもよい飽和複素環縮合アリール、但し、飽和炭素環縮合アリール及び飽和複素環縮合アリールは、芳香環の C 原子を介して隣接する N 原子に結合する、

X : CO 又は SO_2 、

R^3 : 一置換基を有していてもよいアルキル、一置換基を有していてもよいアルケニル、一置換基を有していてもよいアルキニル、一置換基を有していてもよいシクロアルキル、一置換基を有していてもよいシクロアルケニル、一置換基を有していてもよいアリール、一置換基を有していてもよいヘテロ環、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、又は、隣接する基 $-\text{N}(-\text{A})-\text{X}-$ と一体となって下式で示される基を形成してもよい、



Y : O、S、結合又は CH_2 、

R^{3a} : $-\text{H}$ 、一置換基を有していてもよいシクロアルキル、一置換基を有していてもよいシクロアルケニル、一置換基を有していてもよいアリール又は一置換基を有していてもよいヘテロ環、及び

A'、B : 同一又は異なって、置換基を有していてもよいベンゼン環。)

2. R^1 、 R^2 が、同一又は異なって、 $-\text{H}$ 、一低級アルキル、一低級アルケニル、一低級アルキニル、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環})$ 、 $-\text{NR}^c-\text{C}(=\text{NH})-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{COR}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{CO}-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{CO}-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{CO}-\text{低級アルキレン}-\text{NR}^b\text{R}^c$ 又は $-\text{NR}^a\text{CO}-\text{低級アルキレン}-(\text{低級アルキルで置換されていてもよい含窒素飽和複素環})$ であり、

A が、D 群から選択される 1~5 個の置換基を有していてもよいアリール、D 群から選択される 1~5 個の置換基を有していてもよいヘテロアリール、D 群から選択される 1~5 個の置換基を有していてもよい飽和炭素環縮合アリール又は D 群か

ら選択される1～5個の置換基を有していてもよい飽和複素環縮合アリールであり、

R^3 が、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいシクロアルキル、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいシクロアルケニル、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいアリール、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい飽和炭素環縮合アリール、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい飽和複素環縮合アリール、D群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいヘテロアリール又はD群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい5乃至8員単環飽和複素環であり、

D群が一(ORa、SRa、CN、COORa、CONRaRb、NRaRb及び一(低級アルキル、低級アルキレンCOORa及びNRaRbから選択される置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環)から選択される1～2個の置換基を有していてもよい低級アルキル)、一低級アルケニル、一低級アルキニル、一ハロゲン低級アルキル、5乃至6員単環ヘテロアリール、一シクロアルキル、一シクロアルケニル、一アリール、一NRaRb、一NRcNRaRb、一(一低級アルキル、一低級アルキレンCOORa及びNRaRbから選択される置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環)、一NRc(一低級アルキル、一低級アルキレンCOORa及びNRaRbから選択される置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環)、一O低級アルキレンNRaRb、一O低級アルキレン(一低級アルキル、一低級アルキレンCOORa及びNRaRbから選択される置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環)、一O低級アルキレンORa、一O低級アルキルCOORa、COORa、一ハロゲン、CORa、NO₂、CN、ORa、O(ハロゲン低級アルキル)、SRa、SORa、SO₂Ra、CONRaRb、CO(一低級アルキル、一低級アルキレンCOORa及びNRaRbから選択される置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環)、一NRaCORb、SO₂NRaRb及び＝

○ (オキソ) である請求の範囲 1 記載のアミド誘導体又はその塩。

3. X が C O である請求の範囲 1 記載のアミド誘導体又はその塩。
4. R¹ が -NH₂、かつ R² が -H である請求の範囲 1 記載のアミド誘導体又はその塩。
5. N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-4-フロオロ
N-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)ベンズアミド ; N-([4-(2-アミノチアゾール
-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-4-フロオロ-N-(1,2,3,4-テトラヒドロキノ
リン-6-イル)ベンズアミド ; N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモ
イル}メチル)-N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジソキシン-6-イル)-4-フロオロベンズア
ミド ; N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-(1,3-
ベンゾジオキサール-5-イル)-4-フロオロベンズアミド ; N-([4-(2-アミノチアゾール
-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-ベンゾチアゾール-5-イル-4-フロオロペ
ンズアミド ; N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-
ベンゾチアゾール-6-イル-4-フロオロベンズアミド ; N-([4-(2-アミノチアゾール-4-
イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-4-フロオロ-N-インダン-5-イルベンズアミ
ド ; N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-4-フロオロ
-N-(3-ヒドロキシインダン-5-イル)ベンズアミド ; N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イ
ル)フェニル]カルバモイル}メチル)-4-フロオロ-N-(1H-インドール-5-イル)ベンズア
ミド ; N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-4-フロオ
ロ-N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル)ベンズアミド ;
N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-4-フロオロ
-N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)ベンズアミド ;
N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-(1,2,3-ベン
ゾチアジアゾール-5-イル)-4-フロオロベンズアミド ; N-([4-(2-アミノチアゾール-4-
イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-(4-メトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-チ
オピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキサイド ; N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)

フェニル]カルバモイル}メチル)-N-ベンゾチアゾール-5-イル-4-フロオロシクロヘキサ-3-エンカルボキサミド; N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-ベンゾチアゾール-5-イル-4,4-ジフロオロシクロヘキサンカルボキサミド; 及び N-([4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェニル]カルバモイル}メチル)-N-インダン-5-イルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1,1-ジオキサイドから選択される請求の範囲 1 記載のアミド誘導体又はその塩。

6. 請求の範囲 1 記載のアミド誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
7. 抗ヘルペスウイルス剤である請求の範囲 6 記載の医薬組成物。
8. 抗水痘带状疱疹ウイルス剤である請求の範囲 7 記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09790

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. ⁷ C07D277/40, 417/12, 417/14, A61K31/426, 31/427, 31/496, 31/4709, 31/4725, 31/428, 31/454, 31/5415, 31/536, 31/433, 31/4439, A61P31/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl. ⁷ C07D277/40, 417/12, 417/14, A61K31/426, 31/427, 31/496, 31/4709, 31/4725, 31/428, 31/454, 31/5415, 31/536, 31/433, 31/4439		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6057451 A (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.), 02 May, 2000 (02.05.2000) (Family: none)	1-8
A	WO 00/29399 A (Boehringer Ingelheim (Canada), Ltd.), 25 May, 2000 (25.05.2000) (Family: none)	1-8
A	WO 99/42455 A (Tularik Inc.), 26 August, 1999 (26.08.1999) (Family: none)	1-8
A	WO 97/24343 A (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.) & JP 2000-502702 A & EP 871619 A & CN 1207094 A & BR 9612435 A & CA 2192433 A & ZA 9610850 A & NO 9802950 A	1-8
A	Simoneau Bruno, "Helicase-primase inhibitors as novel anti-HSV agents", Chimia, Vol.53, No.6, (1999), pages 297 to 298	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 January, 2002 (30.01.02)		Date of mailing of the international search report 12 February, 2002 (12.02.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO.1/09790

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D277/40, 417/12, 417/14, A61K31/426, 31/427,
31/496, 31/4709, 31/4725, 31/428, 31/454, 31/541.5,
31/536, 31/433, 31/4439, A61P31/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D277/40, 417/12, 417/14, A61K31/426, 31/427,
31/496, 31/4709, 31/4725, 31/428, 31/454, 31/541.5,
31/536, 31/433, 31/4439

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996
日本国公開実用新案公報 1971-2002
日本国登録実用新案公報 1994-2002
日本国実用新案登録公報 1996-2002

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 6057451 A (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.) 2000.05.02 (ファミリーなし)	1-8
A	WO 00/29399 A (Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.) 2000.05.25 (ファミリーなし)	1-8
A	WO 99/42455 A (Tularik Inc.) 1999.08.26 (ファミリーなし)	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.01.02

国際調査報告の発送日

12.02.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

楢原 貴子



4C 9444

電話番号 03-3581-1101 内線 3451